

COMMONWEALTH INST.
BIOLOGY LIBRARY
22 OCT 1956
Eu. 59
RAT

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

EXD.

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

SOMMAIRE DU NUMÉRO 3

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES	405
ÉLECTIONS.	407
LE XXV ^e ANNIVERSAIRE DU FOREAMI.	407
PRÉSENTATION	408
COMMUNICATIONS	409
BRYGOO (E. R.). — Le diagnostic de la peste par inoculation à la souris de produits pathologiques additionnés de pénicilline (<i>Discussion</i> : G. GIRARD).	409
CHAMBON (L.) et DESTOMBES (P.). — Allergie à la tuberculine et à la lépromine et vaccination B. C. G. chez les lépreux	414
CAPPONI (M.), SUREAU (P.) et SEGRETAIN (G.). — Pénicilliose de <i>Rhizomys sinensis</i>	418
DEPOUX (R.), MERVEILLE (P.) et CECCALDI (J.). — Sur l'existence de la poliomyélite en A. E. F.	421
ROGER (F.), GIROUD (P.), LE GAC (P.) et ROGER (A.). — Démonstration expérimentale des exanthèmes à <i>R. burneti</i>	423
ROGER (F.). — Un microorganisme péripneumonique de sortie régulièrement obtenu chez la souris au cours des passages pulmonaires en série des souches typiques de <i>R. orientalis</i>	429
BLANC (G.) et BRUNEAU (J.). — Isolement du virus de Q Fever de deux rongeurs sauvages provenant de la forêt de Neffik (Maroc)	431
LAVIER (G.), LAGRAULET (J.) et HAUSSEY (R. D'). — Etude anatomo-pathologique d'un œil présentant une chorio-rétinite onchocercuienne	434
DEPIEDS (R.) et FAURE (A.). — Le rapport albumine/globulines chez le cobaye infesté par <i>Borrelia hispanica</i>	439
MONTESTRUC (E.) et BERDONNEAU (R.). — L'endémie palustre à la Martinique est-elle définitivement éteinte ? Peut-on éviter sa réapparition ? (<i>Discussion</i> : M. MORIN)	441
MOLINARI (V.) et MONTEZIN (G.). — Sur le comportement de trypanosomes et de plasmodies soumis aux basses températures de la neige carbonique et de l'azote liquide.	445
FIGANIEL (G.), HERVÉ (A.) et POURPRE. — Complications cérébrales de la bilharziose à <i>S. mansoni</i>	450
BIJAN (H.) et DESCHIENS (R.). — Action des sels de baryum sur les mollusques vecteurs des bilharzioses.	455
FIGANIEL (G.) et HERVÉ (A.). — L'épreuve de cristallurie provoquée chez les bilharziens	458
GAUD (J.). — A propos de la récente présentation d'un organisme observé dans un frottis de sang humain (<i>Discussion</i> : L. LAMY).	462
COUTELEN (F.), BIGUET (J.), CAPRON (A.), DEBLOCK (S.) et LANGINIEUX (J.). — L'oxxyurose dans le nord de la France chez des adultes de plus de soixante ans	464
CHABAUD (A.-G.) et ROUSSELOT (R.). — Un nouveau spiruride parasite du gorille <i>Chitwoodspirura wehri</i> n. g., n. sp.	467
MONTESTRUC (E.) et BERDONNEAU (R.). — Intérêt des transfusions globulaires rouges aux Antilles et, en général, en pathologie tropicale	472
MÉMOIRES	477
PANTHIER (R.). — A propos de quelques cas de réactions nerveuses tardives observées chez des nourrissons après vaccination antiamarile (17 D)	477
ANDRÉ (M.). — Les formes suraiguës de l'amibiase hépatique en Indochine. Leurs aspects cliniques, anatomiques et bactériologiques	494
ANDRÉ (M.). — Amibiase chirurgicale et allergie. Du rôle de la flore microbienne associée dans les formes extrêmes de la maladie.	508
LAMY (L.). — Mise au point concernant la recherche et l'identification des amibes dysentériques dans les produits pathologiques	525
MOLINARI (V.). — Sur le comportement d' <i>E. dysenteriae</i> et <i>E. invadens</i> en présence de températures de - 79° C (neige carbonique) et de - 180° C (azote liquide)	532
LAVIER (G.) et DESCHIENS (R.). — Les distomatoses hépatiques en France. Leur traitement	541
SOCIÉTÉ MÉDICALE DE L'A. O. F.	554

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 9 MAI ET 13 JUIN 1956

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SÉANCE DU 9 MAI 1956

PRÉSIDENTE DE M. G. GIRARD

ANDRÉ (M.). Les formes suraiguës de l'amibiase hépatique en Indochine. Leurs aspects cliniques, anatomiques et bactériologiques. — ANDRÉ (M.). Amibiase chirurgicale et allergie. Du rôle de la flore microbienne associée dans les formes extrêmes de la maladie. — BLANC (G.) et BRUNEAU (J.). Isolement du virus de Q Fever de deux rongeurs sauvages provenant de la forêt de Nefifik (Maroc). — BRYGOO (E. R.). Le diagnostic de la peste par inoculation à la souris de produits pathologiques additionnés de Pénicilline. — CAPONI (M.), SUREAU (P.) et SEGRETAIN (G.). Pénicilliose de *Rhizomys sinensis*. — COUTELEN (F.), BIGUET (J.), CAPRON (A.), DEBLOCK (S.) et LANGINIEUX (J.). L'oxyurose dans le Nord de la France chez des adultes de plus de 60 ans. — GIRARD (G.). Présentation d'une photographie de souris atteinte de peste pulmonaire. — LAVIER (G.), LAGRAULET (J.) et d'HAUSSY (R.). Étude anatomo-pathologique d'un œil présentant une chorio-rétinite onchocercienne. — MONTESTRUC (E.) et BERDONNEAU (R.). Intérêt des transfusions globulaires rouges aux Antilles et, en général, en pathologie tropicale. — ROGER (F.). Un microorganisme de sortie régulièrement obtenu au

Bull. Soc. Path. Ex., n° 3, 1956.

cours des passages par voie nasale de *R. orientalis* : la péripneumonie de la souris.

Le Président souhaite la bienvenue à M. le professeur SOUZA DE ARAUJO (Brésil), qui honore la séance de sa présence.

SÉANCE DU 13 JUIN 1956

PRÉSIDENCE DE M. G. GIRARD

BIJAN (H.) et DESCHIENS (R.). Action toxique des sels de baryum sur les mollusques vecteurs des bilharzioses. — CHABAUD (A. G.) et ROUSSELOT (R.). Un nouveau Spiruride du gorille : *Chitoospirura wehri* n. g., n. sp. — CHAMBON (L.) et DESTOMBES (P.). Allergie à la tuberculine et à la lépromine et vaccination B.C.G. chez les lépreux. — DEPIEDS (R.) et FAURE (A.). Le rapport albumine/globulines chez le cobaye infesté à *Borrelia hispanica*. — DEPOUX (R.), MERVEILLE (P.) et CECALDI (J.). Sur l'existence de la poliomyélite en A.E.F. — FLOCH (H.). Sur l'intérêt des lépromines diluées. — GAUD (J.). A propos de la récente présentation d'un organisme observé dans une goutte de sang humain. — LAMY (L.). Mise au point concernant la recherche et l'identification des Amibes dysentériques dans les produits pathologiques. — MOLINARI (V.) et MONTEZIN (G.). Sur le comportement des trypanosomes et des *Plasmodium* soumis aux températures de la neige carbonique et de l'azote liquide. — MOLINARI (V.). Sur le comportement d'*Entamoeba dysenteriae* et *E. invadens* en présence de froids de -79° C (neige carbonique) et de -180° C (azote liquide). — MONTESTRUC (E.). L'endémie palustre à la Martinique est-elle définitivement éteinte? Peut-on éviter sa réapparition? — PANTHIER (R.). A propos de quelques cas de réactions nerveuses tardives observées chez des nourrissons après vaccination anti-marielle (17 D). — PIGANOL (G.) et HERVÉ (A.). Épreuve de cristallurie provoquée chez les bilharziens. — PIGANOL (G.), HERVÉ (A.) et POURPRE. Complications cérébrales de la bilharziose à *S. mansoni*. — ROGER (F.), GIROUD (P.), LE GAC (P.) et ROGER (A.). Démonstration expérimentale des exanthèmes à *R. burneti*.

ÉLECTIONS

Séance du 13 juin 1956

MM. S. DEBLOCK, J. M. DOBY, J. C. LEVADITI et P. MENU ont été élus *Membres titulaires* de la Société de Pathologie Exotique.

LE XXV^e ANNIVERSAIRE DU « FOREAMI »

(18 juin 1956)

M. G. GIRARD évoque la commémoration du 25^e anniversaire du Fonds Reine Elisabeth pour l'Assistance médicale aux Indigènes du Congo belge (FOREAMI) à laquelle il a assisté sur l'aimable invitation de son Conseil d'Administration.

La cérémonie s'est déroulée au Palais des Académies de Bruxelles en présence de S. M. la Reine ELISABETH, des Présidents de la Chambre et du Sénat et de hautes personnalités du monde diplomatique, universitaire, colonial et administratif. Parmi les discours qui furent prononcés, je citerai celui de l'éminent Membre d'Honneur, Médaille d'Or de notre Société, le professeur RODHAIN, vice-président du conseil d'administration du FOREAMI, qui a fait l'historique de cette œuvre hautement civilisatrice et rappelé ses réalisations dans les provinces les plus déshéritées du Congo belge. Pourvu de moyens d'action sans cesse croissants, le FOREAMI a pour actuel objectif la généralisation de la lutte contre la lèpre sur tout le territoire de la colonie, ainsi que la protection médicale et sociale de la mère et de l'enfant.

La série des rapports annuels sur l'activité de cette institution qui figurent dans notre bibliothèque, en particulier ceux de 1954 et de 1955, sont à cet égard des plus instructifs.

PRÉSENTATION (*)

M. G. GIRARD présente la photographie en couleur d'une souris qui, partiellement immunisée contre la peste, a fait, après une sévère inoculation virulente, une maladie qui s'est prolongée 19 jours pour aboutir à une bronchopneumonie secondaire, les coccobacilles spécifiques pullulant uniquement dans le poumon. Le cliché montre l'évolution du processus (bubon inguinal au siège de l'inoculation, cordon lymphatico-sanguin remontant à l'aisselle, bubon axillaire, atteinte pulmonaire). Seuls les rongeurs de laboratoire qu'une injection de vaccin ou de sérum a insuffisamment protégés réagissent ainsi à une épreuve virulente ; il est heureux qu'il n'en soit pas de même chez l'homme. M. GIRARD rappelle à ce propos sa communication qu'illustre la présente image : *Réflexions sur la vaccination et la sérothérapie antipesteuse chez l'homme devant les données expérimentales* (Ce Bull., 1943, 36, 218).

(*) Séance du 9 mai 1956.

La liste des Membres de la Société de Pathologie Exotique devant être prochainement mise à jour, les Membres de la Société sont instamment priés de vouloir bien informer les Secrétaires généraux des modifications intervenues dans leurs titres et fonctions et éventuellement de leur changement d'adresse.

COMMUNICATIONS

LE DIAGNOSTIC DE LA PESTE PAR INOCULATION
A LA SOURIS DE PRODUITS PATHOLOGIQUES
ADDITIONNÉS DE PÉNICILLINE

Par E. R. BRYGOO (*)

La technique d'inoculation d'ALBRECHT et GHON par friction de produits pathologiques sur la peau rasée du cobaye, associée à la méthode des ponctions d'organes proposée et mise au point par GIRARD (1, 2, 3, 4, 5) a déjà fait largement la preuve de son efficacité dans le dépistage de la peste à Madagascar. Il nous a cependant semblé utile de rechercher s'il n'était pas possible d'améliorer encore cette technique.

La sensibilité de la souris blanche à l'inoculation du bacille pesteux, un moment contestée, fut bien établie par SOKHEY (6). POLLITZER (7, p. 259) peut écrire : « L'inoculation à la souris est un procédé idéal qu'aucun autre ne surpasse pour affirmer une bactériémie et, en même temps, pour confirmer le diagnostic dans la peste humaine. » Mais GIRARD (8) a montré que l'inconvénient majeur de l'utilisation de la souris était sa grande sensibilité à l'infection pneumococcique. Nous avons donc cherché à protéger la souris contre le pneumocoque en additionnant systématiquement le produit pathologique de pénicilline. En effet, E. MAGROU et J. BRISOU (9), suivis par d'autres auteurs (*in* POLLITZER, 7, p. 489) ont bien établi que la pénicilline n'avait pratiquement aucune action sur le bacille pesteux, aussi bien *in vitro* que *in vivo*. Nous avons d'abord tenu à vérifier le fait dans les conditions de notre expérimentation :

la rate d'un cobaye pesteux pesant 4 g. fut broyée puis, diluée avec 36 ml. d'eau physiologique. Ce broyat fut considéré comme la dilution au 1/10 à partir de laquelle furent pratiquées les dilutions en série.

La dilution 10^{-7} contenait environ 700 germes par millilitre capables de donner une culture sur gélose (680 dénombrés).

Dix souris reçurent par voie intra-péritonéale 1/10 de millilitre de chaque dilution. Cinq d'entre elles recevaient au cours de la même injection 1.000 U. de pénicilline sous un volume de 1/10 de millilitre

(*) Séance du 9 mai 1956.

(Deux techniques différentes furent utilisées, les inoculations furent évidemment commencées à partir des dilutions les plus fortes).

Aux dilutions de 10^{-4} , 10^{-5} , puis 10^{-6} , toutes les souris sont mortes entre la 36^e et la 48^e heure.

A la dilution de 10^{-7} (les souris avaient donc reçu environ 70 germes) :

les cinq souris sans pénicilline sont mortes en 2, 2, 2, 4, 5 jours ;

les cinq souris avec pénicilline sont mortes en 2, 2, 3, 4, 5 jours.

TECHNIQUE

Le laboratoire reçoit les produits pathologiques en eau physiologique, selon le procédé de GIRARD (5, 10). Le liquide est additionné d'un volume égal d'une solution de pénicilline à 20.000 U. par millilitre dans une seringue à tuberculine : on aspire d'abord 0 ml. 15 de solution de pénicilline, puis 0,15 du produit pathologique, le mélange se fait facilement de lui-même dans la seringue. Trois souris blanches pesant plus de 20 g. reçoivent chacune 0 ml. 10 du mélange, par voie intra-péritonéale avec une aiguille à intradermique, ceci pour éviter le reflux par l'orifice de ponction. La solution de pénicilline est conservée au réfrigérateur, elle ne sert pas plus d'une semaine. Chaque souris reçoit ainsi 0,05 de produit pathologique et 1.000 U. de pénicilline.

Après l'inoculation les souris sont placées dans des bocaux, toutes les précautions d'usage sont observées comme pour des animaux pestueux. Elles sont examinées matin, midi et soir pendant 10 jours. Toute souris malade est sacrifiée, tout décès est contrôlé par un examen direct et une culture du sang du cœur. Les souris survivantes le 10^e jour sont sacrifiées. En cas de peste, l'examen direct du sang montre une septicémie importante, la culture est toujours positive. Lorsque la souris est trouvée morte le matin, il est parfois nécessaire de procéder à un isolement, l'ensemencement du sang du cœur pouvant donner une culture mixte.

MATÉRIEL INOCULÉ

Nous avons pratiqué 39 inoculations : 2 expectorations, 17 produits de ponction de bubon, 20 produits de ponction d'organes.

L'examen direct de ces prélèvements :

17 fois ne montrait pas de germes Gram négatifs ;

11 fois montrait des germes suspects mais ne présentant pas toutes les caractéristiques morphologiques du bacille de Yersin ;

11 fois les frottis pouvaient être considérés comme « positifs ».

En ce qui concerne le délai entre le prélèvement et l'inoculation : 10 fois le prélèvement fut inoculé 24 heures après le prélèvement, 17 fois il s'était écoulé de 2 à 4 jours, 12 fois de 6 à 12 jours.

RÉSULTATS

Sur 39 inoculations :

— 28 furent *négatives* : survie des 3 souris après 10 jours ;

— 3 sont *considérées comme négatives* malgré la mortalité de l'une au moins des souris :

cas 1 : 1 souris meurt le 3^e jour, examen direct et rétroculture négatifs, les deux autres souris survivent ;

cas 2 : 2 souris sur 3 meurent en 24 heures, isolement d'un coque Gram positif, insensible à la pénicilline ;

cas 3 : les 3 souris meurent en 24 heures, isolement d'un *Proteus vulgaris* ;

— 8 inoculations furent *positives* : isolement d'une souche de bacille de Yersin à partir du sang du cœur, identité de la souche contrôlée par l'épreuve du bactériophage et par des tests biochimiques. Pour 7 de ces 8 inoculations les trois souris sont mortes : en 2 jours 2 fois, en 4 jours 4 fois, 1 fois en 6 jours. La 8^e inoculation mérite une attention particulière car ici une seule des souris mourut, le 4^e jour. Elle permit cependant l'isolement d'une souche de bacille de Yersin. Les deux souris survivantes furent observées 20 jours puis sacrifiées, la culture et l'inoculation des broyats de rate furent négatifs. Le produit initial provenait d'une ponction de cadavre, l'examen direct avait montré des germes morphologiquement semblables au bacille de Yersin, l'inoculation avait été pratiquée 24 heures après la ponction.

De ces 8 résultats positifs l'un fut obtenu à partir d'une expectoration, 7 jours après le prélèvement, les sept autres à partir de produits de ponction de cadavres dont 3 inoculés 7 jours après les ponctions. Quatre des 8 produits étaient « positifs » à l'examen direct, 3 suspects, 1 négatif.

COMPARAISON AVEC L'INOCULATION AU COBAYE

Pour 25 des 39 examens précédents nous avons procédé, avec le même produit, à une inoculation au cobaye par peau rasée, selon une technique dont le protocole est réglé par une expérience locale de plus de 20 ans. L'opérateur procédant à la scarification préalable est le même depuis plus de 10 ans.

Sur les 25 cobayes inoculés 2 seulement moururent de peste, l'un

en 6 l'autre en 10 jours. Les souris correspondantes étaient mortes en 48 heures, aussi au moment de la mort du cobaye, la souche dans chaque cas était-elle déjà isolée et contrôlée par le bactériophage. Il est intéressant de souligner que les inoculations concordantes correspondent justement aux deux cas où la mort des souris est survenue d'une manière particulièrement rapide sans doute du fait du grand nombre des germes ou de leur particulière virulence.

Parmi les 23 inoculations négatives avec les cobayes, 5 permirent cependant d'isoler une souche de bacille de Yersin par inoculation à la souris.

Dans cette série d'expériences, encore bien courte à vrai dire, l'inoculation à la souris montra donc une nette supériorité sur l'inoculation au cobaye : réponses plus rapides, plus grand nombre de cas positifs. Mais on doit porter au crédit de l'inoculation au cobaye ce cas où les 3 souris sont mortes en 24 heures par infection à *Proteus vulgaris*, le cobaye n'a en effet manifesté aucun symptôme. Dans ce cas on peut admettre que le cobaye aurait pu permettre d'isoler un éventuel bacille pesteux alors que la souris trop fragile n'aurait pu le faire.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Nous pouvons proposer les conclusions provisoires suivantes :

- l'adjonction de pénicilline à des produits pathologiques ne gêne en rien l'isolement du bacille pesteux par inoculation ;
- grâce à la pénicilline il est possible d'utiliser la souris comme animal test pour l'isolement du bacille pesteux ;
- l'utilisation des souris semble présenter sur l'utilisation du cobaye l'avantage de fournir une réponse plus rapide, et de permettre l'isolement d'un plus grand nombre de souches.

Nos résultats sont encore trop fragmentaires pour donner à ces conclusions une valeur absolue. Ils montrent l'intérêt de poursuivre des recherches en vue de contrôler ces premières données.

Institut Pasteur de Madagascar.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIRARD (G.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1925, **18**, 603-617.
2. GIRARD (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 601.
3. GIRARD (G.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 240-247.
4. GIRARD (G.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1938, **31**, 669-677.
5. GIRARD (G.). — *Bull. Org. mond. Santé*, 1952, **5**, 109-116.
6. SOKHEY (S. S.). — *Indian. J. med. Res.*, 1939, **27**, 3133-19.

7. POLLITZER (R.). — *La peste*. Version française. Monogr. O. M. S., n° 22, 1954.
8. GIRARD (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1946, 72, 708.
9. MAGROU (E.) et BRISOU (J.). — *Bull. mens. Soc. Méd. milit. fr.*, Paris, février 1945, 39, 68-70.
10. GIRARD (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1944, 315-137.

Discussion.

G. GIRARD. — Il n'est pas contestable qu'un bacille pesteux, surtout s'il est peu virulent, sera plus sûrement mis en évidence par une inoculation intra-péritonéale à la souris (et au cobaye) que par le procédé d'Albrecht et Ghon, même perfectionné par scarification de la peau rasée comme nous l'avons toujours préconisé dans le dépistage *post mortem* de la peste. L'addition de pénicilline à un matériel suspect, souillé de microbes d'infection agonique ou cadavérique, inhibera la multiplication des germes Gram positifs et en particulier du pneumocoque ; mais la pénicilline a peu ou point d'action sur les colimorphes et les salmonelles qui sont précisément les agents qui provoquent la mort rapide des souris et cobayes inoculés dans le péritoine ou sous la peau avec le produit de ponction des cadavres, avant le développement d'une infection pesteuse éventuelle (voir à ce sujet notre réponse aux remarques de CH. BROQUET, ce *Bull.*, 1938, 31, 669). D'autre part, les lésions que présente la souris inoculée dans le péritoine n'ont pas de caractère pathognomonique ; l'analogie dans les frottis des colimorphes et du bacille de Yersin qui, chez ce rongeur, est souvent plus volumineux que chez le cobaye et encapsulé dans la sérosité péritonéale, prêterait à confusion et obligerait l'opérateur à caractériser l'agent spécifique par un isolement en culture pure, ce qui ne sera que rarement obtenu d'emblée si la souris n'est pas sacrifiée en temps opportun. Le gain de temps ne sera pas toujours appréciable, car la lésion locale chez le cobaye traité par le procédé d'Albrecht et Ghon permet bien avant sa mort de prélever sous la croûte charbonneuse une goutte de sérosité dont l'examen du frottis donne déjà une sérieuse présomption que l'ensemencement transformera en certitude, confirmée si besoin était par les lésions classiques constatées à l'autopsie.

L'inoculation intra-péritonéale à la souris de matériel pénicilliné sera indiquée principalement s'il s'agit d'un crachat ou d'un bubon suppuré chez des malades ou de simples suspects, car le pneumocoque est alors fréquemment associé au bacille pesteux (1). L'ensemencement

(1) G. GIRARD, L'association pneumocoque-bacille de Yersin, *in vivo* et *in vitro*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1946, 72, 708-718.

direct du produit de ponction bénéficierait au reste de cet avantage.

Il n'est pas exclu qu'à une époque où la peste est partout en régression, et notamment à Madagascar, des germes dont le pouvoir pathogène serait affaibli soient isolés chez l'homme ou chez les animaux réservoirs de virus, rongeurs et puces, et que la technique expérimentée par BRYGOO soit susceptible de le détecter plus fidèlement que le procédé d'Albrecht et Ghon. C'est de préférence sur du matériel prélevé chez le vivant, homme ou animal, que nous concevons l'emploi systématique de l'inoculation dans le péritoine de la souris. Quant au dépistage *post mortem* chez l'homme, la prudence commande de poursuivre, comme le suggère BRYGOO, la comparaison des deux procédés ; on ne conclura jamais à un résultat positif chez la souris sans l'obtention d'une culture pure du coccobacille spécifique, quel que soit par ailleurs l'aspect des frottis de rate ou de sérosité péritonéale.

ALLERGIE A LA TUBERCULINE ET A LA LÉPROMINE ET VACCINATION B.C.G. CHEZ LES LÉPREUX

Par L. CHAMBON et P. DESTOMBES (*)

Dans une récente revue bibliographique Nelson Souza CAMPOS (1) résume et souligne l'intérêt de la vaccination B.C.G. dans la lutte contre la lèpre. Cette vaccination fait apparaître une allergie à la lépromine chez 80 0/0 des sujets sains, assurant ainsi contre la lèpre une protection relative qui a pu être vérifiée dans de nombreux cas.

Appliquée à des lépreux, la vaccination B.C.G. peut aussi avoir un intérêt thérapeutique et épidémiologique si elle entraîne une évolution favorable de la maladie, si elle diminue les risques d'évolution de la forme indifférenciée vers la forme lépromateuse et si elle permet de rendre allergiques à la lépromine les formes lépromateuses en régression.

CONVIT et al. (2) ont vacciné des lépreux par le B.C.G. Pour les formes lépromateuses en régression, ils ont obtenu un virage de la réaction de Mitsuda dans 25,4 et dans 53,2 0/0 des cas respectivement suivant qu'il s'agit de sujets négatifs ou positifs à la tuberculine ; pour les formes indifférenciées ce pourcentage atteint 87,5. SCHUJMAN (3) a également obtenu par la vaccination B.C.G. un nombre important de réactions de Mitsuda positives chez les lépromateux.

(*) Séance du 13 juin 1956.

Nous avons limité notre étude à la détermination des pourcentages de virage de la réaction de Mitsuda suivant les formes de lèpre et suivant que la vaccination est effectuée sur des sujets allergiques ou non allergiques à la tuberculine.

I. — TECHNIQUE

En un an et demi nous avons examiné 492 malades non traités. Le diagnostic de la forme de la maladie a été posé d'après les signes cliniques, les examens bactériologiques et immunologiques et, dans les cas douteux, d'après les résultats des examens histo-pathologiques.

Tous ces malades ont fait l'objet d'une intradermo-réaction à la tuberculine (1/10 de millilitre de tuberculine brute diluée au 1/100) et à la lépromine (1/10 de millilitre d'une lépromine préparée suivant la technique de Mitsuda-Hayashi et diluée au 1/200). Plus de 300 vaccinations ou revaccinations par une injection de 0. mg. 1 de B.C.G. par voie intradermique ont été pratiquées. Deux mois plus tard, de nouveaux tests ont été faits.

Les réactions de Mantoux ont été lues à la 48^e et à la 72^e heure et les réactions de Mitsuda à la 3^e-4^e semaine.

Des contrôles réguliers des deux réactions ont pu être faits, avant et après 107 vaccinations ou revaccinations dont 70 chez des sujets Mantoux négatifs et 37 chez des sujets Mantoux positifs. Pour simplifier l'exposé des résultats, nous analyserons l'effet de l'administration de B.C.G. sur la réaction de Mitsuda des lépreux allergiques et non allergiques à la tuberculine sans tenir compte du fait qu'il s'agit d'une vaccination ou d'une revaccination.

II. — RÉSULTATS

Le tableau I indique que 79 0/0 des réactions de Mantoux sont positives chez nos lépreux. Ce chiffre n'est pas anormalement élevé. D'après les renseignements oraux donnés par le docteur GAUTHIER, chargé de mission au Vietnam, 81 0/0 des habitants de Saigon-Cholon âgés de plus de 15 ans sont allergiques à la tuberculine ; l'un de nous (4) a trouvé à la consultation-pilote B.C.G. de l'Institut Pasteur 96,3 0/0 de réactions de Mantoux positives dans le même groupe d'âge.

Il y a concordance de positivité entre les réactions de Mantoux et de Mitsuda dans 34 0/0 des cas ; il y a discordance dans 51 0/0 des cas mais 6 0/0 seulement des malades Mitsuda positifs, tous atteints de formes bénignes, présentent une réaction de Mantoux négative.

TABLEAU I

Formes de la maladie	Résultats des réactions avant vaccination			
	Mantoux + Mitsuda +	Mantoux + Mitsuda —	Mantoux — Mitsuda +	Mantoux — Mitsuda —
Lépromateuses . .	0	137	0	52
Tuberculoïdes . .	136	1	25	0
Tuberculoïdes réactionnelles	11	27	1	7
Indifférenciées . .	20	59	4	12
	34	45	6	15
Pourcentages . .	79		21	

Après vaccination. — Le tableau II montre que :

— la réaction de Mantoux a « viré » dans 81,4 0/0 des cas pour les lépreux vaccinés au B.C.G. ;

— la réaction de Mitsuda a « viré » dans le même temps pour 17 0/0 de l'ensemble des malades (21,6 0/0 pour les malades Mantoux positifs et 14,3 0/0 pour les malades Mantoux négatifs avant la vaccination B.C.G.) ;

— par contre, pour 7 malades Mantoux négatifs et Mitsuda positifs (5 formes tuberculoïdes et 2 formes indifférenciées), vaccinés par le B.C.G. dans le but d'obtenir un renforcement de la positivité de la réaction de Mitsuda, celle-ci est devenue négative dans deux cas. Les pourcentages de virage par forme, sans avoir une valeur statistique en raison du faible nombre de lépreux testés, montrent des chiffres plus élevés pour les formes tuberculoïdes réactionnelles et indifférenciées que pour les formes lépromateuses.

Il convient de préciser que nous avons rarement vu la vaccination par le B.C.G. faire apparaître des réactions de Mitsuda modérément ou fortement positives ; dans la majorité des cas, le diamètre de l'infiltration était compris entre 3 et 5 mm. (réaction +) ou, en particulier pour les formes lépromateuses, inférieur à 3 mm. (réaction +).

TABLEAU II

Formes de la maladie	Réactions avant vaccination B.C.G.	Réactions modifiées après vaccination B.C.G.	Pourcentage de virage				Réaction de Mantoux
			Réaction de Mitsuda				
			Par forme	Total		Ma — et Ma +	
			Ma —	Ma +			
Lépromateu- ses : 58 . .	Ma + Mi — : 17	Mi + : 4	10,3				
	Ma — Mi — : 41	Ma + : 32, Mi + : 2					
Tuberculoi- des : 6 . . .	Ma — Mi — : 1	—	14,3				
	Ma — Mi + : 5	Ma + : 4, Mi — : 1		21,6	17	81,4	
Tuberculoi- des réac- tionnelles : 10	Ma + Mi — : 2	Mi + : 2	62,5				
	Ma — Mi — : 6	Ma + : 4, Mi + : 3					
	Ma — Mi + : 2	Ma + : 2, Mi — : 1					
Indifféren- ciées : 33 .	Ma + Mi — : 17	Mi + : 2	36,3				
	Ma — Mi — : 16	Ma + : 15, Mi + : 4					
Ma : Réaction de Mantoux ; Mi : Réaction de Mitsuda							

III. — CONCLUSION

La lèpre ne semble pas avoir d'incidence sur l'apparition de l'allergie à la tuberculine puisque dans un même groupe de population les pourcentages de réactions de Mantoux positives sont sensiblement les mêmes chez les sujets lépreux et non lépreux.

Chez les lépreux, 1/3 environ des malades présentent simulta-

nément des réactions de Mantoux et de Mitsuda positives : ce sont pour la plupart des formes tuberculoïdes. Par contre la moitié sont allergiques à la tuberculine sans l'être à la lépromine ; parmi ceux-ci les 3/4 sont atteints de formes lépromateuses. Il semble donc, dans les conditions où ont été pratiqués nos tests qui n'ont qu'une valeur qualitative, que l'allergie à la tuberculine n'est pas toujours suffisante pour déterminer l'apparition d'une allergie à la lépromine.

Chez les lépreux vaccinés par le B.C.G., l'apparition d'une réaction de Mitsuda positive est variable suivant les formes de lèpre en cause. Mais on obtient dans tous les cas un pourcentage de positivation plus élevé en vaccinant des malades allergiques à la tuberculine.

Ces résultats confirment ceux obtenus antérieurement par d'autres auteurs ; les pourcentages sont inférieurs à ceux donnés par CONVIT (2) parce que nous avons vacciné des lépreux non traités. Ils n'ont cependant, à notre avis, qu'une valeur relative car il reste à déterminer, chez les lépreux, le moment d'apparition d'une réaction de Mitsuda positive, la durée de cette positivité en fonction de l'intensité de l'allergie à la tuberculine, la structure histologique du nodule obtenu chez le lépromateux. Cette détermination n'est possible qu'avec l'emploi d'une part de tests d'allergie à la tuberculine de sensibilité différente ou d'une dose déterminée d'une tuberculine purifiée (I.P. 48 ou P.P.D.) dont l'effet est mesurable, d'autre part d'une lépromine standardisée.

Ces deux conditions ne sont pas remplies dans la présente étude.

Institut Pasteur de Saigon.

BIBLIOGRAPHIE

1. CAMPOS (N. S.). — *Rev. Brasil. de Leprol.*, 1953, **21**, 4, 292.
2. CONVIT (J.), RASSI (E.), RODRIGUEZ (F. C.) et COUTERAS (R.). — *Int. J. Leprosy*, 1952, **20**, 3, 347-354.
3. SCHUJMAN. — *Lep. Review*, 1954, **25**, 3, 152.
4. DESTOMBES (P.). — *In Rapport sur le fonct. techn. de l'Institut Pasteur de Saigon en 1953. I. F. O. M. Saigon*, 147.

PÉNICILLOSE DE *RHIZOMYS SINENSIS*

Par M. CAPPONI, P. SUREAU et G. SEGRETAINE

Un *Penicillium* pathogène inoculable à divers animaux de laboratoire, a été isolé du *Rhizomys sinensis*, rongeur des Hauts Plateaux du Centre Viet-Nam.

Ce rongeur a la taille d'un cobaye, un pelage argenté, des incisives supérieures proéminentes et de très petits yeux habitués à la vision

nocturne. Il se nourrit de racines et de pousses de bambou ou de canne à sucre. Il vit sur la chaîne annamitique.

Deux de ces animaux, maintenus en captivité à l'Institut Pasteur de Dalat, et non inoculés, ont présenté de l'inappétence, sont devenus somnolents et ont été trouvés agonisants, sur le flanc, en hypothermie. On note à l'autopsie, un gros abdomen, une rate légèrement hypertrophiée, une ascite, des nodules épiploïques et sur coupe, une réticulose macrophagique de la rate, du foie, de l'épiploon et des poumons avec infiltration par des polynucléaires. Dans les macrophages, de petites masses arrondies, rappellent des formes fongiques.

Un troisième *Rhizomys* jeune, inoculé avec *Rickettsia orientalis* le 17-8-1955, meurt le 8-9-1955 présentant gros foie, grosse rate verruqueuse, ascite visqueuse et nodules épiploïques. L'ensemencement d'organes sur gélose Sabouraud glucosé à 25° donne une culture d'un *Penicillium* vert bleuté, rougissant rapidement le milieu de culture. Sur frottis, on ne retrouve pas les rickettsies. L'inoculation intra-péritonéale à la souris de broyats de rate et de péritoine provoque la mort de l'animal 15 jours après. Les rétrocultures redonnent un *Penicillium* et sur frottis colorés au May Grunwald-Giemsa on trouve à côté de rickettsies, des formes rondes ou ovalaires, de 3 μ de diamètre. Le cycle culture du champignon, passage sur souris, rétroculture, est ensuite obtenu facilement et les rickettsies disparaissent. La pathogénicité de ce *Penicillium* est ainsi démontrée pour la souris inoculée par voie intra-péritonéale.

Cependant, la sensibilité de la souris à l'inoculation intra-péritonéale est variable. A Dalat, l'une succombe en 9 jours avec une localisation rénale, la plupart meurent en 15 jours à 1 mois avec une splénomégalie considérable ; d'autres enfin ne sont pas mortes plus de 2 mois après l'inoculation. A Paris, l'inoculation intra-péritonéale de souris de diverses lignées (élevage du laboratoire, souris suisses et K. R. 398) n'a jamais provoqué la mort de l'animal. A l'autopsie des animaux sacrifiés à des temps variables, on notait d'une façon constante, adhérences péritonéales avec abcès au point d'inoculation, grosse rate bosselée, abcès du foie et nodules dans la cavité abdominale plus fréquents sur la vaginale. Avec le temps, les lésions ne semblent pas évoluer. Les rétrocultures d'organes sont toujours positives.

La sensibilité du hamster doré s'est montrée constante. L'inoculation intra-péritonéale de 4 animaux inoculés avec une culture sporulée à température ordinaire, entraîne la mort en 30 à 49 jours ; une culture à 37° arthrosporée, tue l'animal en 30 jours. L'inoculation d'un broyat de foie de hamster infecté provoque la mort de hamsters jeunes en 20 jours. Les animaux présentent inappétence, diarrhée, somnolence et meurent cachectiques ; le champignon est retrouvé dans

les crottes. L'autopsie révèle une hépto- et splénomégalie considérables, avec foie grillagé et rate bosselée, d'innombrables nodules et adhérences dans la cavité abdominale et des poumons légèrement hémorragiques.

Le cobaye et le lapin ne sont pas sensibles à l'inoculation intra-péritonéale d'une suspension de culture arthrosporée obtenue à 37°. Mais à Dalat, l'inoculation sous-cutanée d'un broyat de rate de souris a provoqué la mort d'un cobaye en 20 jours avec grosse raté granuleuse parasitée; l'inoculation intra-testiculaire du même matériel a entraîné la mort en 11 jours avec réaction hépatique.

Chez le hamster et chez certaines souris, l'aspect microscopique des lésions est celui d'une réticulose macrophagique intense, diffuse dans la rate et les ganglions où toute structure normale a disparu, localisée dans le foie autour des espaces portes mais pouvant envahir de proche en proche tout le lobule, et plus discrète dans le poumon. La lésion intestinale, nécrotique, en forme de bouton de chemise, trouve son origine dans les plaques de Peyer; la paroi est traversée ce qui peut expliquer la présence de parasites dans les matières fécales.

Le parasite, localisé dans les cellules du système réticulo-endothélial est caractérisé sur coupe par un granule arrondi ou légèrement ovalaire; bien coloré, entouré d'un halo clair. Il ressemble à un histoplasme ou à une leishmanie avec une taille légèrement plus grande.

La coloration de May Grunwald-Giemsa sur frottis met en évidence certaines granulations internes du parasite qui est rond, ovalaire ou en bâtonnet court et est entouré par un fin liséré incolore représentant la membrane. Dans certains éléments allongés une cloison incolore transversale indique le mode de multiplication du parasite *in vivo*. Par la technique de Hotchkiss-Mac Manus, on colore faiblement sur frottis la membrane externe du parasite et les dimensions des éléments fongiques varient alors entre 2 et 4μ 5 avec une moyenne de 3μ ; sur de rares éléments, allongés et en arc de cercle une membrane transversale est très visible. Aucun élément bourgeonnant n'a pu être décelé.

PLANCHE I

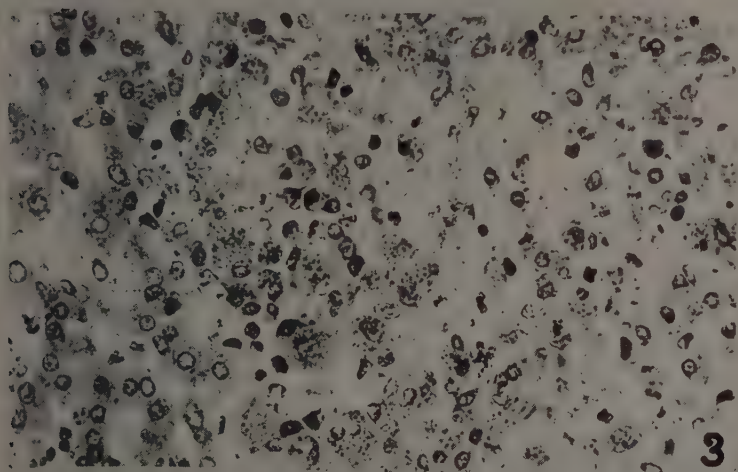
1. — Lésion de la paroi intestinale du hamster. Hémalun $\times$ 23.
2. — Formes fongiques sur frottis péritonéal de souris; division de deux éléments par cloisonnement transversal. May Grunwald-Giemsa $\times$ 930.
3. — Foie de hamster. Cellules réticulaires bourrées de parasites. Hémalun $\times$ 350.
4. — Rate de hamster. Parasites intracellulaires. Hémalun $\times$ 930.
5. — Frottis de foie de hamster. Formes arrondies, ovales allongées et filaments arqués cloisonnés du parasite. Hotchkiss-Mac Manus $\times$ 930.



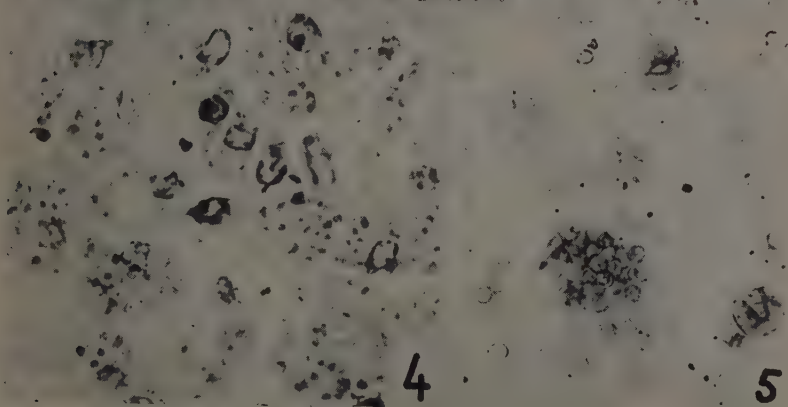
1



2



3



4

5

Les caractères du champignon qui seront étudiés dans une publication ultérieure, peuvent être résumés comme suit : à 27°, pigmentation vert bleuté de la colonie avec coloration intense et rapide en rouge des milieux sucrés, pénicilline divariqué ; à 37°, colonie membraneuse légèrement surélevée, mate, d'abord lisse, puis plissée cérébri-forme, et au microscope, filaments et arthrospores sans fructifications.

Tout à fait exceptionnelles sont les affections d'organes profonds de l'homme ou de l'animal où un *Penicillium* a pu être considéré comme jouant un certain rôle pathogène. Il s'agissait d'organes ouverts, poumon (1, 2, 3) ou tractus urinaire (4).

La plupart des Mycologues médicaux considèrent que la pathogénicité des *Penicillium* est plus que douteuse et certains attirent l'attention sur le danger de porter un diagnostic de *Pénicillose* (5).

Cependant, dans le cas décrit, le rôle pathogène du *Penicillium* est certain ainsi que le développement du parasite dans les cellules du système réticulo-endothélial. Indépendamment de la description normale du germe (6), les deux faits précédents et les caractères macro et microscopiques des cultures à 37° permettent d'assurer qu'il s'agit d'une espèce nouvelle pour laquelle nous proposons le nom de *Penicillium marneffeii*.

Institut Pasteur, Dalat (Indochine) et Paris.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIMÉ (P.), CREUZE (P.) et KRESSER (H.). — *Presse Médicale*, 1933, 37, 761.
2. DELORE (P.), COUDÉRT (J.), LAMBERT (R.) et FAYOLLE (J.). — *Presse Médicale*, 1955, 63, 1.580.
3. NUSBAUM (R.) et BENEDEK (T.). — *Beit. z. Klin. Tuberk.*, 1927, 67, 756.
4. GILLIAM (J. S.) et VEST (S. A.). — *J. Urol.*, 1951, 65, 484.
5. LANGERON (M.) et VANBREUSEGHEM (R.). — *Précis de Mycologie*, 2^e édit. Masson et C^{ie}, Paris, 1952, 472.
6. RAPER (T. B.) et THOM (C.). — *A manual of the Penicillia*. Williams, Wilkins et C^{ie}, Baltimore, 1949.

SUR L'EXISTENCE DE LA POLIOMYÉLITE EN AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE (NOTE PRÉLIMINAIRE)

Par R. DEPOUX, P. MERVEILLE et J. CECCALDI (*)

Les premières recherches sur l'existence de la poliomyélite en A.E.F. ont été effectuées en 1943 par l'un de nous (1) qui isola au Moyen-Congo deux virus à partir de cas cliniques humains provenant

(*) Séance du 13 juin 1956.

Bull. Soc. Path. Ex., n° 3, 1956.

l'un de Brazzaville, l'autre de Kinkala (à 80 km. de Brazzaville dans la région du Pool).

Le diagnostic de poliomyélite antérieure aiguë put être affirmé par l'allure clinique de la maladie tant chez l'homme que chez les singes inoculés. Il fut confirmé par les examens histologiques pratiqués sur des sections de moelle provenant d'un cas humain mortel et de singes paralysés.

Cette conclusion fut controversée en 1953 par PELLISSIER et TRINQUIER à l'occasion de l'isolement du virus de l'encéphalomyélite de Brazzaville (2, 3, 4). Pour ces auteurs, le virus qu'ils venaient de décrire était probablement à l'origine des faits rapportés en 1943. A leur avis, la poliomyélite maladie n'existait pas dans la population africaine de Brazzaville (5, 6).

Cependant en 1954, G. W. A. DICK (7) estimait que les travaux de PELLISSIER et collaborateurs ne permettaient pas d'éliminer la possibilité pour le virus encéphalomyélique de Brazzaville d'être un virus poliomyélique type I ou III ; et en 1955 A. COFFE, G. W. A. DICK et A. PELLISSIER (8) identifiaient la souche Felix d'encéphalomyélite de Brazzaville à un virus poliomyélique type I.

La poliomyélite n'est certes pas une affection exceptionnelle dans la région de Brazzaville puisque 149 (*) malades (145 Africains et 4 Européens) ont été traités pour cette maladie à l'Hôpital général de Brazzaville de 1950 à 1955 (soit 11 en 1950, 9 en 1951, 43 dont 1 Européen en 1952, 25 dont 3 Européens en 1953, 22 en 1954 et 39 en 1955).

Sur les 51 cas observés en 1954-1955, 12 fois un échantillon de selles fut adressé à l'Institut Pasteur pour recherche du virus et celui-ci fut isolé 7 fois sur singe. Les 7 moelles épinières de singe subirent un contrôle histologique qui montra des lésions typiques de poliomyélite antérieure aiguë. Sur les 7 virus ainsi isolés 4 ont été identifiés sérologiquement comme étant du type I. Les autres n'ont pas été identifiés.

En novembre et décembre 1955 une épidémie de poliomyélite clinique sévit à Pointe-Noire (Moyen-Congo). Sur 14 échantillons de selles reçus à l'Institut Pasteur, 11 ont pu être utilisés et 6 virus ont été isolés sur singe.

Les contrôles histologiques effectués sur les moelles épinières de ces singes ont montré des lésions typiques de poliomyélite antérieure aiguë et 4 de ces 6 virus ont été identifiés sérologiquement comme étant du type I.

En conclusion : la poliomyélite existe donc bien dans la région de

(*) Ces chiffres nous ont été communiqués par la Direction de la Santé Publique en A.E.F. que nous tenons à remercier de son obligeance.

Brazzaville et jusqu'à présent seul le virus type I a été identifié dans la forme paralytique de cette affection. Nous nous proposons de faire une enquête sérologique systématique pour rechercher l'incidence relative des 3 types de virus.

Institut Pasteur de Brazzaville.

BIBLIOGRAPHIE

1. CECCALDI (J.). — Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville, 1943, 35.
2. PELLISSIER (A.) et TRINQUIER (E.). — *Ann. Inst. Past.*, 1953, **85**, 316.
3. PELLISSIER (A.). — *Ann. Inst. Past.*, 1954, **86**, 53.
4. PELLISSIER (A.). — *Ann. Inst. Past.*, 1954, **86**, 227.
5. PELLISSIER (A.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 223.
6. PELLISSIER (A.), AUDEBAUD (G.) et BASCOULERGUE (P.). — *Ann. Inst. Past.*, 1954, **86**, 511.
7. DICK (G. W. A.). — *Bull. Hyg.*, 1954, **29**, 537.
8. COFFE (A.), DICK (G. W. A.) et PELLISSIER (A.). — *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1954, **49**, 95.

DÉMONSTRATION EXPÉRIMENTALE DES EXANTHÈMES A *RICKETTSIA BURNETI*

Par FRANCIS ROGER, PAUL GIROUD, PAUL LE GAC et ANNIE ROGER (*)

Depuis l'isolement de la souche en 1937, le tableau des affections humaines dues à *Rickettsia burneti* s'est constamment étendu au cours des années. On se souvient que la maladie avait d'abord été envisagée comme une affection fébrile spécifiquement australienne (« Querry Fever »). Elle s'est ensuite révélée la cause d'une épidémie de pneumopathies survenue au « National Institute of Health » de Washington. Ainsi l'attention avait-elle été attirée sur la symptomatologie pulmonaire de cette rickettsiose ; dès lors, on devait retrouver *R. burneti* dans le monde entier, partout où on l'a recherchée à l'origine des pneumonies atypiques.

De la sorte devint classique le tableau clinique qui nous est aujourd'hui familier et qui rapproche la maladie de Derrick et Burnet des affections du groupe de la psittacose beaucoup plus que des autres rickettsioses.

Cette ségrégation classique des affections à *R. burneti* et des autres rickettsioses est complétée par deux caractères cliniques négatifs considérés comme essentiels : d'une part, l'absence dans le sérum des

(*) Séance du 13 juin 1956.

malades des anticorps correspondant à des souches O de *Proteus* ; d'autre part, l'absence d'exanthème.

Le premier de ces deux caractères n'a certes pas la valeur qu'on a voulu lui accorder car les anticorps spécifiques du *Proteus O* peuvent être dissociés facilement des anticorps antirickettsiens. Ajoutons également que, si l'on prenait trop au sérieux les anticorps anti-*Proteus*, on se verrait contraint à rapprocher le typhus exanthématique de rechute des affections à *Rickettsia burneti* puisqu'il n'existe pas dans la maladie de Brill d'anticorps anti-*Proteus*, alors que le typhus exanthématique dû à une contamination récente est précisément le type des affections rickettsiennes où l'on trouve les plus typiques réactions aux *Proteus O*.

Le deuxième caractère négatif, l'absence d'exanthème, pour aussi classique qu'il soit, est aussi erroné avec *R. burneti* qu'avec *R. psittaci* : dans les deux types d'affection, on peut, en effet, rencontrer des exanthèmes (1, 2, 3, 4) et leur importance n'a été si constamment sous-estimée qu'en raison de la négligence systématique où l'on a tenu la recherche des étiologies en cause sur la foi que l'on accordait à un tableau clinique aussi incomplet que séduisant par son schématisme.

En ce qui concerne *R. burneti*, c'est à P. LE GAC et à P. GIROUD que l'on doit d'avoir attiré l'attention sur les formes exanthématiques de la fièvre Q (4). C'est, en effet, au départ du sang de malades atteints d'affections fébriles exanthématiques fréquemment observées en Oubangui qu'ils isolèrent par trois fois des souches typiques de *R. burneti*. Ils trouvèrent enfin régulièrement les anticorps spécifiques de *R. burneti* dans le sérum des malades au décours de leur affection et furent ainsi conduits à incriminer sans équivoque cette rickettsie à l'origine de certaines « fièvres rouges congolaises » sans escarre d'inoculation.

En même temps, LE GAC et GIROUD signalaient la reproduction parfois possible des exanthèmes chez le singe cynocéphale — cependant, chez cet animal, le phénomène n'est pas régulièrement reproductible et il n'atteint jamais une intensité comparable à celle des formes exanthématiques humaines de la fièvre Q.

C'est pourquoi nous croyons utile de rapporter aujourd'hui les résultats que nous avons obtenus chez le lapin à la suite de l'inoculation dermique de *R. burneti* (*).

Après avoir rasé le dos des animaux à la tondeuse électrique, nous avons procédé à l'inoculation dermique de quantités massives de

(*) 7 photos couleur ont été présentées à la Société de Pathologie Exotique avec cette note (Service de Photographie de P. MANIGALT à l'Institut Pasteur).

R. burneti : les doses utilisées étaient, en effet, de l'ordre de 240 unités fixantes par kilogramme de poids (nous avons employé des lapins de 2 kg.).

Rappelons tout d'abord que l'inoculation dermique de *R. burneti* est suivie par la constitution d'une réaction nodulaire particulièrement nette. Celle-ci est constante aux points inoculés et toujours extrêmement marquée si l'on exclut de l'expérimentation les lapins pleins dont la réactivité dermique est beaucoup moins grande : les nodules (*) atteignent leur maximum en cinq à six jours et présentent alors un aspect en cocarde avec un liséré congestif périphérique, une mince couronne intermédiaire purpurique et une importante nécrose blanche centrale. Après quelques jours, la zone nécrotique s'assombrit en son centre et l'on voit apparaître à ce niveau une véritable escarre noire qui se dessèche peu à peu et aboutit à la constitution d'une croûte épaisse. Celle-ci tombera ultérieurement et la cicatrisation sera complète en une trentaine de jours. A ce moment, l'emplacement des nodules est totalement masqué par des touffes de poils de longueur normale qui attirent immédiatement l'attention chez le lapin blanc dont la peau rasée est, par ailleurs, demeurée glabre.

A côté de ces réactions locales, on voit évoluer constamment chez l'animal, avec les doses utilisées, une hyperthermie particulièrement élevée. La fièvre commence, en général, au troisième jour de l'inoculation où la température s'élève brusquement au-dessus de 40° C : elle se maintiendra ensuite en plateau pendant cinq à sept jours aux environs de 41°, après quoi elle se terminera en lysis. Pendant ce temps, l'animal ne mange guère et il présente souvent une diarrhée transitoire.

Si l'on a pris soin de s'adresser au lapin fauve de Bourgogne, la maladie devient véritablement et régulièrement une affection fébrile exanthématique dont on peut à volonté faire varier le type, avec une même quantité de rickettsies selon le mode d'inoculation.

Si l'inoculation est pratiquée en un nombre suffisant de points séparés — de façon, par exemple à ne pas avoir plus de 80 unités fixantes par point d'inoculation dermique — on obtient un *exanthème scarlatiniforme*. Celui-ci est souvent intense et s'accompagne toujours d'une nette fragilité vasculaire qu'un traumatisme minime, frottement ou pincement par exemple (parfaitement tolérés par des lapins normaux), suffit à extérioriser sous forme d'un fin piqueté hémorragique sous-épidermique. Dans les cas les plus marqués, ce piqueté purpurique est susceptible d'apparaître spontanément. Une rougeur intense des muqueuses va de pair avec l'exanthème, particulièrement

(*) Les nodules d'inoculation et l'exanthème font l'objet de contrôles histologiques au Service d'Anatomie Pathologique de J. LEVADITI à l'Institut Pasteur.

au niveau de la muqueuse anale où l'on retrouve constamment un piqueté purpurique — de sorte que les matières sont fréquemment souillées d'un peu de sang.

La durée de l'exanthème scarlatiniforme varie de 1 à 4 jours. Son extinction est suivie, au niveau des zones purpuriques, par une légère pigmentation, en placards rapidement effacés par la desquamation résiduelle qui apparaît presque aussitôt. Celle-ci est constante : furfuracée dans les cas bénins, elle peut s'effectuer par larges squames dans les rashes véritablement astacoïdes. Habituellement, elle revêt une forme intermédiaire et, pendant quelques jours, la peau de l'animal présente une véritable ichtyose. Les poils repoussent très vite aux endroits recouverts par l'exanthème et on distingue très facilement par leur pelage, sept à huit jours après la fin de la courbe fébrile, les animaux atteints de l'affection fébrile exanthématique : ceux qui ont présenté une simple hyperthermie sont, en effet, demeurés glabres.

Il est curieux de noter le retard important de l'exanthème sur la courbe thermique : il constitue, en fait, un symptôme terminal de la maladie puisqu'on le constate ordinairement au moment de la chute thermique où il se constitue en un seul coup avec sa topographie définitive. Parfois, il est plus tardif encore et nous l'avons vu survenir chez une lapine tachetée, blanche et noire, inoculée à la période terminale de sa gestation, en pleine apyrexie, six jours après la fin de la courbe thermique, au 17^e jour de l'inoculation dans le derme.

Si l'on réduit à leur minimum le nombre des points inoculés, en conservant constante la dose rickettsienne virulente inoculée dans le derme (nous avons pratiqué l'inoculation des 480 unités fixantes en 2 nodules au lieu de 6), on provoque un autre type d'exanthème. Ce dernier n'est plus diffus sur tout le dos de l'animal mais se localise au contraire autour des points d'inoculation : une importante infiltration dermique l'accompagne et l'exanthème revêt franchement un aspect *maculo-papuleux*.

Les papules affectent volontiers une disposition réticulaire autour des nodules : confluentes à leur voisinage, elles se séparent à mesure qu'on s'en éloigne et à 5 ou 6 cm. des lésions d'inoculation, on ne constate plus que des éléments séparés dont l'infiltration est de plus en plus négligeable.

Ce type d'exanthème se constitue souvent un peu plus précocement et il est généralement un peu plus durable puisqu'il peut mettre à s'effacer jusqu'à cinq et six jours.

Suivant les modalités expérimentales et toujours par inoculation dermique, il nous a donc été possible de reproduire chez le lapin les deux types d'exanthèmes à R. burneti signalés chez l'homme par LE GAC

et GIROND et qui avaient été attribués par ces auteurs — pour des raisons d'ordre épidémiologique — à l'inoculation cutanée humaine de *R. burneti* par des culicoïdes.

Mise à part l'inoculation dermique virulente, nous avons pu observer des phénomènes exanthématiques chez le lapin avec *R. burneti* dans deux circonstances nettement distinctes.

Dans un cas, il s'agissait d'un lapin blanc vacciné par voie dermique avec 80 unités fixantes de rickettsies tuées par le formol et éprouvé dix jours après sa vaccination (*) à un moment où le taux de ses anticorps sériques atteignait 1/1.280 en microagglutination et où son intradermo-réaction était devenue positive avec l'antigène rickettsien dilué. A la suite de l'inoculation péritonéale de 600 unités fixantes — dose virulente constamment mortelle pour les témoins — l'animal a présenté un clocher fébrile à 41° pendant les 24 premières heures et, le deuxième jour, on a pu constater un exanthème scarlatiniforme intense — mais d'évolution particulièrement rapide puisqu'il avait totalement disparu le lendemain. Au troisième jour, date de l'apparition de la maladie fébrile chez les lapins neufs, on ne constatait plus ni fièvre ni exanthème chez ce lapin vacciné dont les phénomènes réactionnels avaient donc été, à la fois, précoces et accélérés et qui, d'ailleurs, résista parfaitement à l'épreuve.

Le second cas d'exanthème en dehors de l'inoculation dermique de rickettsies vivantes est encore plus curieux : l'exanthème a été provoqué cette fois encore chez le lapin fauve par l'injection dermique en un seul nodule de 80 unités fixantes mais avec des *rickettsies tuées*. Son apparition a été différée jusqu'au 18^e jour de l'injection vaccinale — alors que les anticorps agglutinants étaient apparus dès le quatrième jour et que l'intradermo-réaction était fortement positive depuis le sixième jour.

L'exanthème a revêtu ici un aspect maculo-papuleux, trabéculaire, par points séparés, avec prédominance autour de la lésion vaccinale (celle-ci est toujours particulièrement persistante avec *R. burneti* inactivée par le formol). D'intensité peu marquée, l'éruption s'est effacée assez rapidement en 48 heures.

Si nous essayons maintenant de dégager les faits significatifs des faits bruts que nous venons de rapporter, nous sommes amenés à insister sur un certain nombre de points.

Tout d'abord, en ce qui concerne l'exanthème maculo-papuleux : qu'il ait été provoqué avec des rickettsies vivantes ou avec des rickettsies tuées, les lésions qui le caractérisent ont toujours affecté

(*) La vaccination est parfaitement réalisable chez le lapin avec *R. burneti* (5).

une disposition périlésionnelle réticulaire qui suggère une lymphangite. Cette diffusion est probablement constante autour des points inoculés *mais l'exanthème maculo-papuleux ne semble toutefois apparaître que pour une concentration suffisante de matériel rickettsien en diffusion dans le derme* — ce qui paraît expliquer sa constitution seulement au voisinage des injections dermiques les plus massives.

L'exanthème scarlatiniforme, au contraire du précédent, paraît bien dû à une réaction vasculaire sanguine — ainsi que le suggèrent immédiatement son extension considérable, la rougeur des téguments et la fragilité capillaire qui l'accompagnent. La constatation de cet exanthème seulement après l'inoculation dermique du germe virulent nous paraît donc un phénomène secondaire ; ce n'est pas parce que les rickettsies ont été inoculées dans le derme que cet exanthème a pu se produire mais c'est seulement parce que la voie dermique a permis d'inoculer à l'animal une dose suffisante de rickettsies sans provoquer la mort.

Cela est si vrai que l'inoculation péritonéale virulente à un animal vacciné (et dont la tolérance à l'inoculation péritonéale toujours particulièrement sévère a ainsi été considérablement accrue) a permis de reproduire cet exanthème scarlatiniforme.

Toutefois, un point paraît singulier : c'est l'apparition de l'exanthème scarlatiniforme de façon constante à la fin de la courbe thermique — à un moment par conséquent où il devient difficile d'isoler la rickettsie du sang circulant. *Il ne semble donc pas — malgré son mécanisme vasculaire — que ce soit la diffusion sanguine massive des rickettsies qui soit directement responsable de l'exanthème scarlatiniforme.* Nous avons pu constater, d'ailleurs, que l'inoculation veineuse ou cardiaque gauche de rickettsies, même tuées, produisait bien chez le lapin neuf (ou même immun) une élévation thermique à 41°, susceptible de persister 6 à 24 heures, mais demeurait incapable de reproduire les phénomènes exanthématiques.

Il semble, au contraire, que la réactivité de l'animal intervienne considérablement dans les exanthèmes. *La réactivité spontanée* d'abord et nous avons vu qu'il existe chez le lapin roux une prédisposition raciale indiscutable (il est possible que cette prédisposition puisse être utilisée pour l'étude expérimentale d'autres affections exanthématiques et que le lapin fauve de Bourgogne soit pour ce genre d'étude l'animal qui convienne le mieux).

Mais *la réactivité acquise* ne nous paraît pas moins importante puisque nous avons pu observer un exanthème scarlatiniforme précoce et accéléré chez un animal vacciné. *Il semble donc que des phénomènes allergiques entrent en jeu dans le mécanisme des exanthèmes à R. burneti* et, sans doute, doit-on attacher une certaine importance à l'apparition chez l'animal de l'hypersensibilité cutanée décelable par l'intra-

dermo-réaction spécifique au moment même où l'on voit se constituer les exanthèmes scarlatiniformes.

Service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur
(docteur PAUL GIROUD).

BIBLIOGRAPHIE

1. GIROUD (P.), LE GAC (P.), ROGER (F.) et DARTOIS (N.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1953, **237**, 1576.
2. GIROUD (P.), ROGER (F.), DARTOIS (N.) et VOUILLOUX (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 46-48.
3. GIROUD (P.), PORTE (L.), ROGER (F.) et DARTOIS (N.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 479-480.
4. LE GAC (P.) et GIROUD (P.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 976-983.
5. ROGER (F.) et ROGER (A.). — *C. R. Acad. Sc.*, 4 juin 1956, 2889-91.

UN MICROORGANISME PÉRIPNEUMONIQUE DE SORTIE RÉGULIÈREMENT OBTENU CHEZ LA SOURIS AU COURS DES PASSAGES PULMONAIRES EN SÉRIE DES SOUCHES TYPIQUES DE *RICKETTSIA ORIENTALIS*

Par FRANCIS ROGER (*)

Dans les divers élevages de souris que nous avons utilisés, nous avons rencontré un microorganisme latent dont la morphologie rappelle de très près celle de l'agent étiologique de la péripneumonie bovine. Ce germe donne parfois lieu à des affections pulmonaires spontanées de l'animal, avec lésions d'hépatisation et d'œdème, qui atteignent ordinairement les régions périhilaires ou le lobe supérieur du poumon droit. On peut aussi isoler l'élément virulent au départ de souris normales par la méthode des passages pulmonaires en série effectués par voie nasale ; c'est, d'ailleurs, dans ces conditions que HERZBERG en a signalé l'existence après l'avoir observé lors de tentatives d'isolement de virus grippaux (1).

Toutefois, le succès de la technique des passages sériés au départ du poumon normal de souris est loin d'être constant. La sortie du germe est, au contraire, la règle au cours des bronchopneumonies consécutives à l'inondation du poumon de la souris par une suspension virulente de *R. orientalis* — comme si la culture du microorganisme péripneumonique de la souris était grandement facilitée par son association pulmonaire avec la souche rickettsienne.

(*) Séance du 9 mai 1956.

Au premier passage pulmonaire à partir de l'exsudat riche en *R. orientalis*, et en dehors de la multiplication rickettsienne massive, on n'observe, ordinairement, qu'une culture péripneumonique au début ; à ce moment, la mort de l'animal se produit par asphyxie au 13^e jour environ. Sur les frottis colorés au Macchiavello, on voit seulement les éléments initiaux de la culture péripneumonique, constitués par des corps arrondis rouges ou bleus et dont le diamètre est aux alentours de 500 m μ . Ils sont disposés à la surface de l'épithélium bronchique terminal dont les cellules, toujours groupées et non ciliées, sont facilement reconnaissables.

Il s'agit bien d'une culture du germe à la surface même des cellules ainsi que permet de s'en rendre compte immédiatement l'examen « de profil » des cellules bronchiques : les éléments initiaux affectent, en effet, dans ce cas, une disposition polaire, nettement extra-cellulaire. Ils sont englués dans un film incolore muqueux qui recouvre l'épithélium et qu'on peut voir se détacher des cellules ; l'étalement de ce film sur la lame permet l'observation optima des particules virulentes qui s'y trouvent régulièrement dispersées. Lorsque les cellules bronchiques sont examinées, non de profil mais par en dessus, on peut noter aussi l'aspect épicellulaire de la culture, la mise au point microscopique s'effectuant d'abord sur les particules virulentes puis sur les cellules et leur noyau.

Au May-Grünwald-Giemsa, certains de ces éléments initiaux apparaissent comme des grains homogènes colorés en bleu ; pour d'autres, on n'aperçoit que le pourtour sous forme d'un anneau ; d'autres, enfin, présentent déjà un aspect en raquette que l'on retrouvera de façon si caractéristique au stade ultérieur de culture.

Il est exceptionnel d'observer une multiplication massive du germe péripneumonique au premier passage pulmonaire de la souche de *R. orientalis* et c'est ordinairement au 2^e-3^e passage que le micro-organisme de sortie atteint la plénitude de sa culture.

On observe alors au M. G. G. l'aspect classique des éléments péripneumoniques sous forme d'un semis d'éléments libres plus petits qu'au stade précédent puisque leur diamètre est d'environ 300 m μ . L'abondance des particules virulentes est absolument comparable sur frottis à celle des rickettsies dans les pneumonies rickettsiennes les plus classiques mais leur polymorphisme est beaucoup plus grand : éléments arrondis pleins ou en anneau, raquettes, bâtonnets renflés en un point, voire étoiles à 3 branches.

Les frottis colorés au Macchiavello contrastent de façon étonnante avec ceux colorés au M. G. G. en raison du monomorphisme des éléments observés : seule, en effet, se colore ici la partie centrale du germe, si souvent optiquement vide au M. G. G. et on n'aperçoit plus que des corps arrondis ou légèrement allongés, uniformément bleus.

A ce moment, la culture de *R. orientalis* est devenue très pauvre : les rickettsies sont uniquement présentes dans les cellules à poussière ou ont même totalement disparu : leur nombre a donc évolué de façon inverse de la durée d'évolution de la pneumopathie de l'animal qui s'est alors considérablement raccourcie et s'est fixée à 3 ou 4 jours. La vitesse de culture propre de *R. orientalis* est, en effet, beaucoup plus faible que celle des éléments péripneumoniques et la rapide multiplication de ceux-ci entraîne, au cours des passages, la disparition de la souche rickettsienne initiale.

Nous avons voulu rapporter ces faits parce qu'ils constituent un exemple d'affection élective de sortie mettant en cause des germes extrêmement fins intermédiaires aux bactéries et aux virus.

Ils nous montrent aussi qu'il peut exister des phénomènes d'interférence apparente sans interférence réelle comportant une inhibition élective de culture, l'interférence apparente étant réalisée ici par la seule différence des vitesses propres des cultures pulmonaires des virus.

On peut enfin se demander si la sortie élective du microorganisme péripneumonique de la souris, parfois constatée régulièrement au cours de certaines tentatives d'isolement de souches effectuées dans le poumon de la souris, ne serait pas parfois due à des virus associés dont une technique différente permettrait peut-être l'isolement en culture pure.

Service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur,
Docteur PAUL GIROUD.

BIBLIOGRAPHIE

I. HERZBERG. — *Zentralbl. Bakt.*, 1940, 46, 177.

ISOLEMENT DU VIRUS DE Q FEVER DE DEUX RONGEURS SAUVAGES PROVENANT DE LA FORÊT DE NEFIFIK (MAROC)

Par GEORGES BLANC et JEAN BRUNEAU (*)

Si de nombreuses recherches ont été faites pour détecter le virus de la Q fever chez les animaux domestiques, très peu ont été consacrées à l'isolement du virus chez les vertébrés sauvages. Il ne faut donc pas s'étonner si très peu d'espèces ont été trouvées infectées.

(*) Séance du 9 mai 1956.

C'est tout d'abord le Bandicoot (*Isodon torosus*) trouvé infecté en Australie par DERRICK et SMITH qui en isolent trois souches de *R. burneti* en 1940 (1). Ensuite le mérion *Meriones shawi*, que nous trouvons infecté deux fois sur trois examens faits à Goulimine (Maroc) en 1947 (2). En 1952 PEREZ GALLARDO, CLAVERO et HERNANDEZ décèlent (3) l'existence de *R. burneti* chez les lapins de garenne et les lérots (*Eliomys quercinus*) capturés dans les monts de Galapagar et de Guadarrama près de Madrid. Ils isolent trois souches de 205 cobayes inoculés avec les rates de 96 lapins et trois souches également de 33 cobayes inoculés avec les rates de 229 lérots. Un peu plus tard, en 1953, après avoir constaté que les très nombreuses tiques (*Hyalomma excavatum*) que l'on trouvait dans la forêt de Nefifik, près de Casablanca, étaient fréquemment infectées de *R. burneti*, nous avons recherché le virus de la Q fever chez [des lapins de garenne qui abondent dans cette forêt et sur lesquels se trouvent de très nombreuses tiques, Rhipicéphales et *Hyalomma*. De 225 lapins nous avons isolé 15 souches (4). La présence du virus de la Q fever chez des petits mammifères est en corrélation étroite avec l'infection des tiques qui les parasitent. C'est ce que constatent DERRICK en Australie, PEREZ GALLARDO en Espagne et nous-même au Maroc, à Goulimine et à Nefifik où nous avons également constaté que les ornithodores *O. erraticus* peuvent, outre le spirochète : *Borrelia hispanica* (5), héberger *R. burneti*. Ajoutons que récemment ZHMAEVA, PCHELKINA, MISHCHENKO et KARULIN (6) ont signalé le virus de la Q fever dans l'Asie centrale chez deux rongeurs *Rhombomys opimus* et *Spermophilopsis leptodactylus* et un moineau *Passer montanus pallidus*. Les auteurs signalent aussi que les arthropodes piqueurs *Hyalomma excavatum*, *H. detritum*, *Argas reflexus*, des dermanyssus et des trombididés, sont porteurs de *R. burneti*.

Tout en continuant l'étude des infections des lapins de Nefifik nous avons commencé celle des rongeurs sauvages de la même forêt. Jusqu'à présent nos recherches ont porté sur des lérots : *Eliomys quercinus mumbianus*, des rats rayés : *Lemniscomys barbarus*, des rats : *Rattus rattus*, des mulots : *Apodemus sylvaticus*, des souris : *Mus musculus spretus* principalement, des gerbilles : *Dipodillus campestris*. Toutes ces espèces ont été capturées sous les buissons ou les pierres mais trois d'entre elles ont été capturées aussi dans les terriers de lapins qu'elles habitent et où elles ne sont pas de simples hôtes de passage comme le montre la grande quantité de leurs crottes qu'on y trouve. Ce sont *Mus spretus*, *Apodemus sylvaticus* et, plus rarement, *Dipodillus campestris*. De ces divers rongeurs nous avons isolé 2 souches de *R. burneti*, l'une d'un *Apodemus sylvaticus* capturé dans un terrier de lapin (sur 18 individus dont 13 pris dans les terriers), l'autre

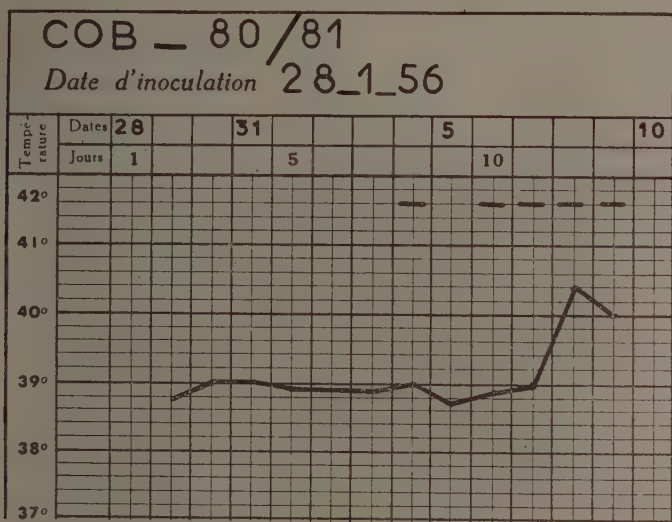


Fig. 1. — Réaction fébrile tardive d'un cobaye inoculé avec la rate et le cerveau d'un *Lemniscomys barbarus*.

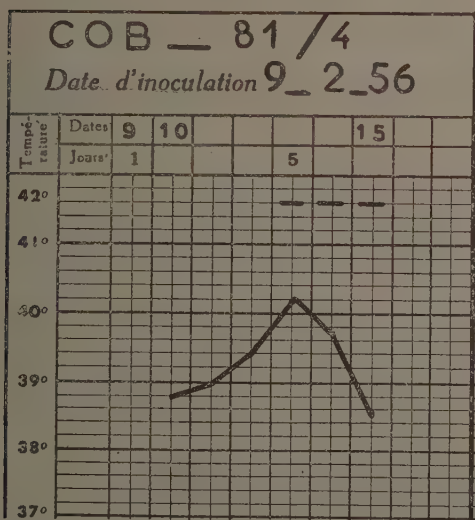


Fig. 2. — Réaction fébrile normale au premier passage de cobaye à cobaye. Le signe — indique que la recherche de spirochètes dans le sang avait été négative.

d'un *Lemniscomys barbarus* (sur 8 examinés, tous capturés en dehors des terriers) (*).

Les caractères de ces deux souches n'ont rien de particulier, il y a immunité croisée entre elles et la souche de Goulimine entretenue par passages sur cobayes. A signaler simplement qu'au premier passage du rongeur sauvage au cobaye la courbe fébrile de ce dernier est assez tardive, ce qui s'explique par la pauvreté relative en virus d'un animal pouvant être infecté depuis longtemps. Au premier passage de cobaye à cobaye la courbe reprend son type habituel (fig. 1 et 2).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DERRICK (E. H.) et SMITH (D. J. W.). — *Austr. J. Exper. Biol. and M. Sc.*, 1940, **18**, 99.
- (2) BLANC (G.), MARTIN (L. A.) et MAURICE (A.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1947, **244**, 1673.
- (3) PEREZ GALLARDO (F.), CLAVERO (G.) et HERNANDEZ (S.). — *Rev. Sanidad e Hyg. Publica*, 1952, **26**, 81.
- (4) BLANC (G.) et BRUNEAU (J.). — *Bull. Acad. Médecine*, 1954, **138**, 453 et *Archives Inst. Pasteur du Maroc*, 1956, **5**, 75 (sous presse).
- (5) BLANC (G.) et BRUNEAU (J.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1955, **240**, 129 et 1956, **242**, 1376.
- (6) ZHMAEVA (Z. M.), PCHELKINA (A. A.), MISHCHENKO (N. K.) et KARULIN (B. E.). — *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1955, **101**, 387.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE D'UN ŒIL PRÉSENTANT UNE CHORIO-RÉTINITE ONCHOCERQUIENNE

Par G. LAVIER, J. LAGRAULET et R. D'HAUSSY (**)

Si la pathogénie de l'onchocercose est très mal connue, c'est probablement parce que peu d'examen histologiques ont pu être pratiqués jusqu'à ce jour. En particulier il serait intéressant d'examiner histologiquement des yeux à différents stades de l'affection, mais il est évidemment impossible d'énucléer des malades qui présentent encore un certain degré de vision. D'autre part, il est extrêmement difficile de prélever des yeux, même chez des malades complètement aveugles,

(*) A signaler que deux mulots provenant de terriers de lapins étaient porteurs de *Borrelia hispanica* ainsi qu'un rat rayé, pris en dehors des terriers.

Tous ces animaux infectés proviennent d'un même point de la forêt où se trouvent des terriers de lapin riches en puces et en ornithodores. Nous n'avons jusqu'ici isolé aucun virus de rongeurs provenant d'un autre point de la forêt séparé du premier par la route de Rabat-Casablanca et où nous n'avons pas trouvé de terriers de lapins.

(**) Séance du 9 mai 1956.

car leur croyance religieuse leur interdit de se séparer d'une quelconque partie de leurs corps.

De plus, pour pouvoir tirer des conclusions, il faudrait étudier et comparer de nombreux yeux pour pouvoir déterminer quelles sont les lésions qui reviennent à l'onchocercose.

Par exemple, la capillarose interprété longtemps comme une forme d'altération onchocerquienne, se retrouve fréquemment chez l'Africain, même jeune, et même non onchocerquien.

Est-ce qu'un *facteur racial* n'intervient pas? En effet, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud, où l'affection sévit assez intensément, les malades ne montrent presque jamais de lésions du segment postérieur de l'œil.

Nous avons pu rapporter en France des yeux atteints de chorioretinite onchocerquienne, et nous donnerons ici le compte rendu de l'examen histologique de l'un d'entre eux.

Nous remercions vivement ceux qui nous ont facilité notre tâche par leur appui matériel et moral; et sans qui nous n'aurions pu réaliser ce travail :

M. le Médecin-Général Inspecteur, Directeur des Services de Santé de l'Armée,

M. le Médecin-Général Inspecteur du Service de Santé de la France d'Outre-Mer,

M. le Médecin-Général RICHET, Directeur du S. G. H. M. P.,

M. le Médecin-Général SAINZ, Directeur de la Santé Publique du Soudan,

M. le Professeur GIAQUINTO, Directeur de la Section des maladies endo-épidémiques à l'O. M. S.

I. — EXAMEN CLINIQUE DE NOTRE MALADE

C. Y..., 55 ans, originaire du cercle de Macenta, Guinée, présente de très nombreux kystes typiques au niveau des crêtes iliaques, du bras gauche et du gril costal.

L'examen histologique de ces kystes montre bien qu'il s'agit de kystes onchocerquiens.

Le malade présente un aspect ichtyosique de la peau.

La cécité, complète depuis deux ans ($V = 0$) s'est installée progressivement en 10 ans environ, aux dires du malade. Il ne présentait aucun phénomène douloureux.

Nous avons pratiqué : une réaction sérologique à la syphilis, qui s'est montrée négative ; une biopsie cutanée dans la région scapulaire, qui a mis en évidence la présence modérée de microfilaires d'*Onchocerca volvulus*.

L'examen oculaire montre : une limbite onchocerquienne typique ; un iris atrophique, présentant des synéchies postérieures ; les pupilles sont en myosis ; la chambre antérieure est légèrement trouble ; la tension oculaire est de 24 au Baillart des deux côtés.

Le fond d'œil montre aux deux yeux : une atrophie optique blanc grisâtre à bords nets. Les vaisseaux, de calibre légèrement rétréci, présentent un manchon blanc jusqu'à environ un diamètre papillaire et demi du bord de la papille. La veine nasale inférieure ne présente pas de manchon. Notons un trou dans la macula. Le fond d'œil montre une *chorio-rétinite onchocerquienne* typique avec plages d'atrophie, plages de dégénérescence, gros remaniement pigmentaire, choroïdien et rétinien.

II. — LÉSIONS HISTOLOGIQUES

A) **La cornée** montre une pigmentation anormale de la périphérie des noyaux des cellules des couches superficielles de l'épithélium, s'avancant assez loin vers le centre de la cornée. La membrane de Boowmann présente des altérations peu nombreuses. Le parenchyme paraît normal.

B) **Le limbe** montre des lésions de limbite, caractérisées par une zone importante d'œdème sous-épithélial et des lésions vasculaires marquées. Les vaisseaux qui présentent une prolifération de leur endothélium sont entourés d'un gros infiltrat à cellules rondes et de fibroblastes réactionnels. Nous remarquons quelques suffusions hémorragiques.

Le canal de Schlemm est particulièrement infiltré. La base de l'épithélium présente en certains endroits un aspect vilieux.

C) **L'iris** est très atrophique. L'épithélium pigmentaire est considérablement aminci et a disparu en certains endroits. Le stroma montre des plasmocytes. L'iris adhère à la cristalloïde par quelques synéchies.

D) **La chambre antérieure** est remplie d'un liquide albumineux.

E) **La choroïde** est parfois atrophiée, parfois absente, parfois hypertrophiée.

a) *Les pigments* : la suprachoroïde a essaimé ses pigments dans toute l'épaisseur de la choroïde mais le plus souvent c'est dans la portion la plus interne de la membrane qu'on les trouve amassés en grande quantité.

b) *Les vaisseaux* : les gros et moyens vaisseaux sont souvent dilatés et engorgés. Les artères montrent une augmentation du diamètre externe avec tendance à l'oblitération de la lumière. Le processus comprend une turgescence de la média accompagnée d'une infiltration de la gaine externe. L'endothélium est souvent proliférant avec des dépôts de fibrine accrochés à la paroi qui doivent aider à l'oblitération. On peut noter la présence de plasmocytes, plus particulièrement au contact des vaisseaux. Leur nombre n'est pas suffisant pour donner un aspect engainant. Ils présentent un cytoplasme



Fig. 1.

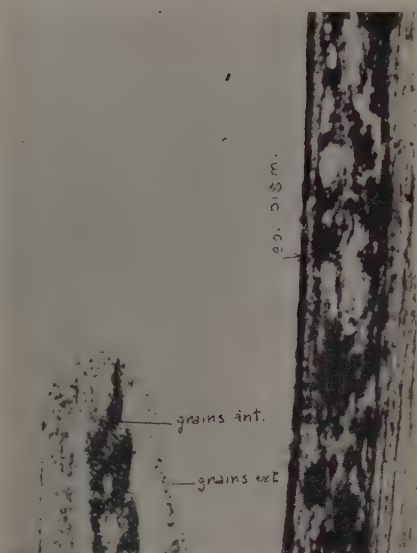


Fig. 2.

Fig. 1. — Au niveau du limbe, la basale de l'épithélium prend un aspect vilieux et les noyaux présentent plus de pigment que ceux du mélanoderme normal. — Fig. 2. — Au niveau de la macula, existe un trou, dont les bords sont arrondis. On remarque des géodes dans la couche des grains internes. La choroïde montre à ce niveau une répartition anormale des pigments.

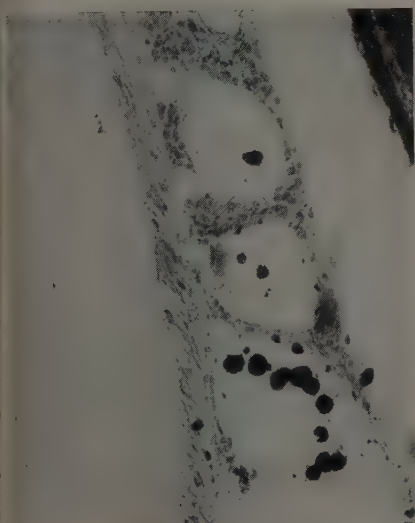


Fig. 3.

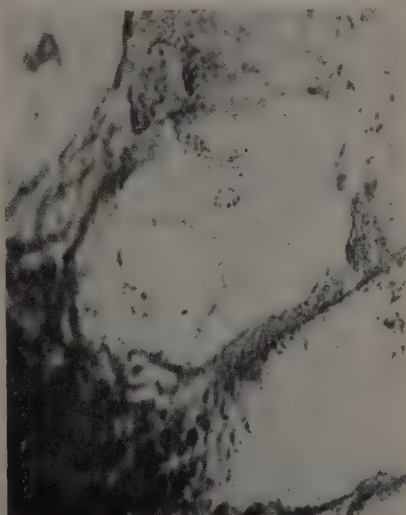


Fig. 4.

Fig. 3. — Certaines géodes rétinienne contiennent des grains de pigments originaires de l'épithélium pigmentaire. — Fig. 4. — Les géodes sont parfois remplies d'un liquide fibrineux.

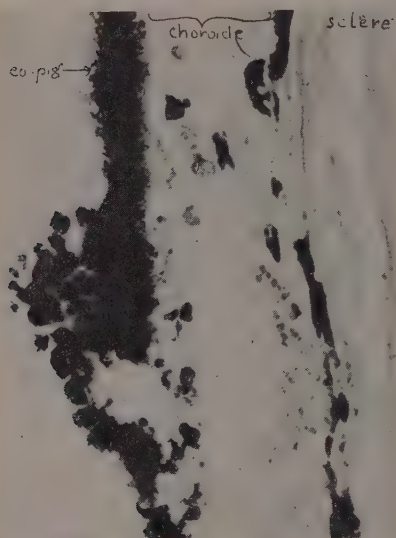


Fig. 5.

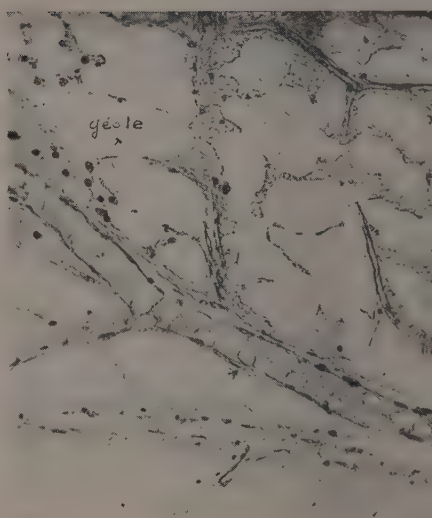


Fig. 6.

Fig. 5. — En certains points, l'épithélium pigmentaire a disparu. Ailleurs, il montre des zones de prolifération que la lame vitrée pousse au-devant d'elle. — Fig. 6. — Cette coupe à plat, au niveau de la couche des grains internes, montre des capillaires à paroi très légèrement épaissie, qui circulent entre les géodes.

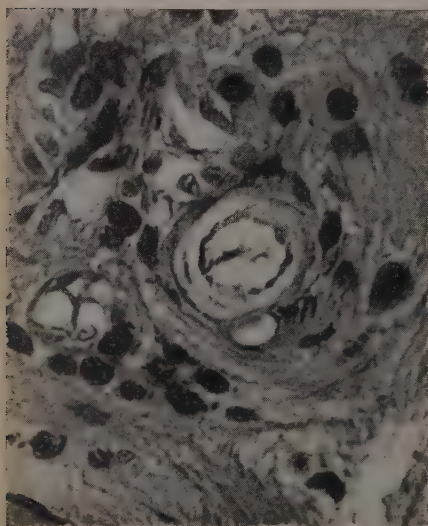


Fig. 7.

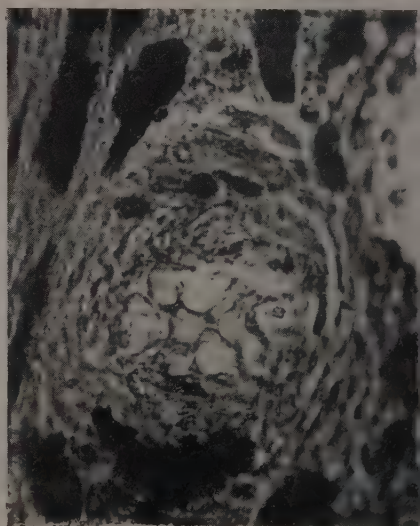


Fig. 8.

Fig. 7. — Situés dans la sclère, ces vaisseaux dont les parois sont en partie hyalinisées sont entourés d'un infiltrat à cellules rondes. — Fig. 8. — Au niveau de la choroïde, une grosse partie des vaisseaux subit un processus d'oblitération. Ici, la lumière est envahie par une prolifération endothéliale et des dépôts fibrineux.

à granulations éosinophiles fortement réfringentes. Nous avons noté la présence de quelques rares polynucléaires altérés.

c) Le chorio capillaire a presque complètement disparu.

d) La vitrée choroïdienne parfois altérée présente des hernies qui poussent au-devant d'elles l'épithélium pigmentaire, à la manière des « drusen ».

F) La sclère présente des lésions vasculaires analogues à celles de la choroïde.

G) La rétine montre a) une *dégénérescence kystique* importante siégeant en certains endroits jusqu'au pôle postérieur à proximité de la macula. Les géodes sont de différentes tailles les plus grosses allant de la limitante externe à la limitante interne. Certaines sont vides, d'autres contiennent d'énormes grains de pigments provenant de l'épithélium pigmentaire, d'autres sont pleines de liquide fibrineux.

b) Trou dans la macula de 1 mm. de diamètre à bords arrondis.

c) En certains points et particulièrement au pôle postérieur *atro- phie* complète de la rétine, qui est remplacée par une lame très mince de densification collagène à fibres parallèles adhérente aux fibres les plus internes de la choroïde.

En ces endroits, les pigments choroïdiens amassés autour des vaisseaux viennent pratiquement jusqu'au contact du vitré.

d) Les vaisseaux sont altérés, mais le processus semble moins avancé qu'au niveau de la choroïde.

H) **Nerf optique.** — Au niveau de la papille les vaisseaux sont sclérosés et la lumière des artères est considérablement rétrécie.

Elles sont entourées d'un manchon infiltré à cellules rondes, assez ancien. La sclérose organisée est étendue à toute l'externa. Les veines présentent des lésions moins importantes.

Les gaines de Henlé du nerf optique sont très épaisses et enserrant fortement les faisceaux nerveux dont le diamètre est considérablement diminué au profit de ce tissu de sclérose.

I) **Le cristallin** présente des opacités corticales très probablement séniles, se présentant sous la forme de substance cristallinienne altérée siégeant entre les fibres du cristallin.

III. — CONCLUSION

L'examen d'un seul œil ne nous autorise pas à tirer des conclusions pathogéniques ni à préciser le point de départ du processus dégénératif. Cependant, 2 faits importants sont à retenir : 1) nous n'avons pas trouvé de microfilaires dans l'œil ; 2) les lésions vasculaires dominent le tableau. Phénomènes vasculaires : a) dans la région du limbe,

les lésions vasculaires sont relativement **jeunes** comprenant une prolifération endartérielle engainée d'un manchon lymphocytaire, lui-même centré d'une infiltration à cellules rondes auquel participent fibroblastes et fibres collagènes. *b)* Tandis que dans *la rétine et dans la choroïde* les lésions sont plus **anciennes** : oblitération progressive des lumières vasculaires et disparition des cellules inflammatoires, qui font place à un tissu de sclérose définitif. *c)* Les veines sont moins altérées que les artères. L'examen de notre cas peut être un argument en faveur de la **théorie toxique**. Déjà en 1912, le professeur PACHECO LUNA avait émis cette hypothèse. En 1934, le docteur RICHET estimait que la présence des microfilaires n'était pas seule responsable des lésions. Actuellement la théorie toxique semblerait être généralement admise. Il est en effet troublant de constater que des yeux présentant de nombreux microfilaires dans la chambre antérieure ou dans les tissus de l'œil ne montrent parfois pas de lésions. Certains auteurs ont noté que la thérapeutique larvicide tuant les microfilaires provoque une recrudescence des signes inflammatoires. L'ablation des kystes provoque presque instantanément une disparition de la photophobie et du larmolement. De nombreux auteurs pensent donc que la toxine libérée par les microfilaires morts pourrait être responsable de l'état inflammatoire. Cette toxine pourrait donc agir sur le système vasculaire de l'œil, mais, pourquoi électivement au niveau de cet organe? D'après une communication orale de PACHECO LUNA on ne retrouve pas de phénomènes cutanés importants en Amérique Centrale. Si le point de départ vasculaire était retenu, on pourrait expliquer de trois manières l'évolution des lésions au niveau de l'œil.

— Soit une atrophie optique secondaire à des altérations rétinienne importantes d'origine vasculaire (la clinique permet d'observer des lésions rétinienne antérieures à l'atrophie optique).

— Soit une atrophie optique déterminée par une insuffisance de vascularisation à son niveau, par suite de lésion des vaisseaux qui le nourrissent, et qui favorise une sclérose et un épaississement des gaines de Henlé. Cette atrophie provoquerait une dégénérescence rétinienne.

— Soit enfin, ce qui semble le plus vraisemblable une combinaison des 2 processus que la clinique montre comme la plus fréquente. Des recherches expérimentales sont en cours et peut-être permettront-elles d'apporter quelques précisions au problème délicat que pose la pathogénie de l'onchocercose oculaire.

LE RAPPORT ALBUMINE/GLOBULINES CHEZ LE COBAYE INFESTÉ PAR *BORRELIA HISPANICA*

Par R. DEPIEDS et A. FAURE (*)

Le cobaye permet de conserver une souche de *B. hispanica* avec facilité. Nous avons étudié chez cet animal les valeurs que présentait le rapport albumine/globulines à différents stades de l'infestation.

Les animaux en expérience, tous adultes, de poids sensiblement égal, de même provenance, furent tous inoculés par voie intrapéritonéale. On pratique les prélèvements sanguins par ponction cardiaque :

1) après plusieurs jours d'évolution de la première ou de la deuxième récurrence ;

2) chez des animaux qui résistaient à l'infestation, loin du moment de l'inoculation, lorsque le sang était devenu négatif, les *Borrelia* se trouvant alors dans le cerveau.

Ces sérums et les sérums témoins soumis à l'examen électrophorétique (méthode de RIBEYROTE et MACHEBŒUF) donnent les résultats ci-après :

Rapport : Albumine/Globulines : A/Gl

Témoins A/Gl	1 ^{re} récurrence A/Gl	2 ^e récurrence A/Gl
1,92	1,05	0,86
2,27	1,00	1,66
1,67	1,85	0,50
1,68	1,38	0,75
1,79	1,00	1,00
1,50	0,88	1,57
1,08	0,42	0,58
1,36	0,80	0,42
1,35	0,67	0,66
1,26	0,95	1,23
1,33		0,86
1,61		
1,74		
2,00		
1,59		
1,08		
1,32		
Moyenne = 1,56	Moyenne = 1	Moyenne = 0,91

(*) Séance du 13 juin 1956.

Durée infestation antér. à ponction										A/Gl.
81 jours	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,68
80 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,44
47 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,75
86 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,39
81 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,13
86 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,42
36 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,35
84 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,33
82 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2,24
32 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2,10
28 »	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,39
										Moyenne = 1,29

On peut tirer de ces données les conclusions suivantes :

— Comme chez les rats infestés par *Plasmodium berghei*, les modifications protéiques du sérum, examinées pour chaque animal en particulier, ne sont pas constantes.

— Mais, considérées pour un « pool » de cobayes suffisamment important, les variations apparaissent plus nettement : il s'affirme alors une baisse sensible du rapport A/Gl pour le lot de cobayes infestés.

— Les diminutions du rapport qui apparaissent au cours de la première ou de la deuxième récurrence sont sensiblement du même ordre.

— Après un temps suffisant, lorsque les *Borrelia* se situent dans le cerveau, les protéines sériques présentent des valeurs voisines de la normale, quoique inférieures.

BIBLIOGRAPHIE

- ENSELME (J.), TIGAUD (J.), LAMBERT (R.) et COTTET (J.). — Recherches électrophorétiques sur les protéines du sérum des rats. Étude statistique des résultats. *Bull. Soc. Ch. biologique*, 1954, **36**, 11-12, 1599.
- DE SMET (R. M.). — Variations du rapport protéines totales/globulines du sérum lors de l'infection par *Plasmodium berghei*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 3, 385.

L'ENDÉMIE PALUSTRE A LA MARTINIQUE
EST-ELLE DÉFINITIVEMENT ÉTEINTE ?
PEUT-ON ÉVITER SA RÉAPPARITION ?

Par E. MONTESTRUC et R. BERDONNEAU (*)

Depuis plus de quatre ans, exactement depuis 50 mois, l'hématozoaire de Laveran est totalement absent des examens de parasitologie sanguine pratiqués à l'Institut Pasteur de Fort-de-France.

Dans une étude parue dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* en 1955 (1) et dans un rapport présenté au V^e Congrès International de Médecine des Pays de Langue Française de l'Hémisphère Occidental (février 1956) (2), nous avons indiqué les raisons ayant, selon nous, aidé à cette régression, puis à la disparition d'une endémie à la Martinique qui, il y a 25 ans à peine, était la cause de plus de 50 0/0 des hospitalisations dans les deux hôpitaux du Lamentin et des Trois-Îlets et qui, même en 1941-1942, fut la cause d'une morbidité importante chez les jeunes marins métropolitains en stationnement à la Martinique, dans les régions contaminées.

Depuis 1947, les atteintes par paludisme ont diminué de façon régulière et le dernier hématozoaire autochtone a été vu en mars 1952.

La flore anophélienne n'a pas suivi la même courbe descendante et, au cours de 1955, 113 larves d'*A. quasalis* ont pu être identifiées dans différents gîtes des régions reconnues autrefois infestées, et ce même anophèle a pu être retrouvé en 1956 dans des régions ayant jusqu'ici donné des résultats négatifs aux prospections effectuées (au Lorrain).

La situation, du point de vue paludisme, se présente donc ainsi en Martinique, en fin mai 1956 :

- pas d'hématozoaires rencontrés depuis 50 mois,
- anophélisme tenace, semblant même gagner du terrain.

Il est donc vraisemblable de penser que l'endémie paludéenne à la Martinique ne peut réapparaître que par un *plasmodium* importé dans les zones anophéliennes. Or, cet apport d'hématozoaires est loin d'être rare. Si en 1953 et en 1954, aucun hématozoaire n'a été rencontré dans nos examens, cela ne signifie nullement qu'il n'en a pas été importé pendant cette période. Rares en effet sont les années pendant lesquelles nos statistiques sont absolument vierges

(*) Séance du 13 juin 1956.

d'hématozoaires en provenance de l'extérieur. En 1955, nous avons ainsi rencontré deux *P. vivax* : l'un provenait d'Indochine et le sujet qui en était porteur était un militaire habitant Fort-de-France, n'ayant aucune occasion de se rendre dans les zones anophéliennes ; par contre, le second porteur venait de passer deux ans et demi en A.O.F. où il s'était contaminé et ses occupations, touchant l'agronomie, lui imposaient des séjours dans les plaines du Lamentin et de Rivière-Salée au cours desquels l'infestation anophélienne était possible.

Les hématozoaires importés en Martinique proviennent donc de deux sources : 1^o les îles voisines (Sainte-Lucie, Guadeloupe, Trinidad) où le paludisme n'a pas encore complètement disparu ; 2^o les territoires de l'Union Française où servent de nombreux militaires et fonctionnaires venant passer leur congé dans leur pays natal. Ce sont surtout eux qui fournissent les résultats positifs des examens de sang en ce qui concerne les *plasmodium* du paludisme.

En admettant qu'il soit possible, dans une certaine mesure, de vérifier à l'entrée en Martinique le sang des militaires, chacun d'eux, à son arrivée étant soumis à une prise de sang, ce contrôle serait plus difficile pour leurs familles et encore davantage pour les fonctionnaires.

Quant aux sujets provenant des îles voisines, leur contrôle, dans l'état actuel des choses, est absolument impossible, tant les moyens de voyage sont divers (bateaux, avions, yachts particuliers, goélettes).

Cependant, à notre avis, l'enjeu est d'importance et mériterait, peut-être, que la question soit étudiée. On a pris bien souvent des mesures, concernant le contrôle sanitaire aux frontières, qui étaient bien moins importantes pour la santé publique.

Quant aux anophèles, l'éradication d'*A. aquasalis* (l'autre espèce d'anophèle martiniquais étant *A. argyritarsis*, très rare et très mauvais vecteur) sera toujours difficile, à cause de son anthropophilie relative.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Depuis plus de quatre ans, aucun hématozoaire autochtone n'a été rencontré dans les analyses pratiquées à l'Institut Pasteur de la Martinique.

On peut donc raisonnablement penser que l'endémicité paludéenne ne peut faire sa réapparition en Martinique que par une infestation anophélienne par hématozoaire importé.

Cette notion épidémiologique devrait donc inciter à prendre des mesures pour éviter cette infestation, d'une part, par la recherche

des plasmodes dans le sang de sujets en provenance des zones paludéennes et la stérilisation sanguine de ces sujets, d'autre part par la continuation des campagnes de démoustiquation à l'aide d'insecticides à effets rémanents, malgré que l'anthropophilie relative d'*A. aquasalis* (pratiquement seul anophèle local vecteur) enlève à cette mesure une grande part de son efficacité.

Ces deux actions conjuguées et bien conduites auraient de très grandes chances d'éviter la réapparition du paludisme à la Martinique.

Institut Pasteur de la Martinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. MONTESTRUC (E.). — La régression du paludisme à la Martinique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, **48**, 2, 234-242.
2. MONTESTRUC (E.). — La régression du paludisme dans le Monde et, en général, dans les départements français d'Amérique. *V^e Congrès International de Médecine des Pays de Langue Française de l'Hémisphère Américain*, Fort-de-France, février 1956.

Discussion.

M. MORIN. — Je suis heureux d'avoir l'occasion de rendre ici hommage au très beau travail fait à la Martinique et dont la question même posée par MONTESTRUC montre quel succès l'a déjà couronné.

Il me semble cependant que, sous la forme où elle nous est présentée, cette question risquerait de ne comporter qu'une réponse encore hasardeuse dans l'état présent de nos connaissances et en tout cas, à mon avis, trop théorique pour avoir, en hygiène appliquée, un intérêt pratique. Le mouvement se prouve en marchant et l'assainissement s'affirme par la durée de ses effets.

Au risque donc d'être accusé d'éluder la conclusion précise que je pense prématuré de formuler, je préférerais me borner aux suggestions qui suivent. Une expérience prolongée me permet d'en affirmer la valeur.

Les faits qui nous sont relatés illustrent, une fois de plus, cette vérité que l'on saurait trop répéter : le paludisme est une maladie évitable. On peut donc, en tant que problème social de Santé Publique l'éliminer totalement de la nosologie d'une région, même endémique. Une telle entreprise est beaucoup facilitée par l'existence de frontières naturelles infranchissables aux anophèles. Une île, dont toutes les parties sont accessibles, offre à cet égard le terrain idéal pour l'éradication, but actuellement proposé par les experts à toutes les Admi-

nistrations sanitaires, de préférence au simple *contrôle* de l'endémie, lequel s'avère, à la longue, plus coûteux et moins certainement efficace.

On considère qu'une zone traitée est désormais indemne de paludisme lorsque aucun cas autochtone n'y a été observé pendant trois ans au moins, après cessation de toute mesure de prophylaxie offensive. Cela suppose évidemment que tout cas suspect d'infection plasmodiale soit immédiatement signalé, c'est-à-dire que sa déclaration à l'autorité sanitaire soit *obligatoire*. En un mot, tout résultat d'examen de sang décelant des hématozoaires doit faire l'objet d'un rapport du médecin traitant précisant l'histoire du patient, et par conséquent la possibilité ou l'impossibilité d'une contamination sur place, dans le pays. En second lieu, le porteur d'hématozoaires ainsi dépisté doit être obligatoirement soumis, sous contrôle officiel, à un traitement prolongé jusqu'à disparition certaine des parasites, et en particulier des gamètes. Dans le cas d'une infection à *Pl. vivax* cela peut impliquer une surveillance médicale périodique pendant deux ans après le dernier accès.

On ne peut, en effet, exiger la disparition totale et définitive de tous les anophèles locaux, mais on peut assez aisément, pour des cas isolés, prévenir la contamination éventuelle de ces insectes par des sujets infectés humains importés. Un examen hématologique est donc à imposer à tout individu débarquant dans l'île. Une aspersion insecticide est également à imposer à tout navire accostant, ou mouillant à portée de vol des anophèles qu'il peut transporter d'un pays voisin. Tout avion est à désinsectiser avant débarquement des passagers.

Un service de désinsectisation d'urgence doit être maintenu en alerte permanente afin de procéder, dès qu'une infection humaine est signalée, à une aspersion du domicile du patient et des maisons voisines.

Sous ces conditions, infiniment moins coûteuses que le maintien des aspersions généralisées à tout le pays, on peut assurer une protection efficace du territoire, en évitant en tout cas toute réinfection en masse, ce qui est le but précis à atteindre.

Il appartient donc aux autorités sanitaires, suivant la rigueur avec laquelle peuvent être appliquées effectivement, dans les conditions locales ces diverses précautions, de décider du rythme auquel il est possible de passer, par degrés, de l'aspersion obligatoire généralisée, à l'aspersion sélective combinée avec des mesures préventives de police des frontières, et enfin à la simple police sanitaire antipalustre.

Trop d'éléments et de facteurs administratifs, juridiques, et psychologiques même entrent en jeu dans chaque pays considéré pour qu'il soit possible d'édicter à cet égard des règles générales. Il est.

en effet, bien évident que la discipline du public, indispensable à l'évolution des mesures ne peut être obtenue que par une éducation progressive. On y peut contribuer en répandant les notions de l'accoutumance, toujours possible, des insectes aux insecticides après plusieurs années d'aspersions, sans arrêt, des dangers de cette résistance, et enfin de l'intérêt économique et financier de la réduction des frais de protection. A plus longue échéance on peut espérer voir se développer une certaine fierté collective de l'état sanitaire acquis, titre à une considération accrue de la part des pays voisins, mais aussi facteur d'éveil d'un sentiment plus précis de solidarité internationale.

C'est par de tels détours que la *convalescence* présente du paludisme se confirme avec le temps une *guérison* authentique et définitive.

SUR LE COMPORTEMENT DE TRYPANOSOMES ET DE PLASMODIES SOUJETS AUX BASSES TEMPÉRATURES DE LA NEIGE CARBONIQUE ET DE L'AZOTE LIQUIDE

Par V. MOLINARI et G. MONTÉZIN (*)

Nous avons entrepris ces expériences pour étudier s'il y a une différence des résistances, aux basses températures, entre les protozoaires parasites intracellulaires et extracellulaires.

Nous avons fait l'hypothèse que les parasites contenus dans les hématies pouvaient être protégés par celles-ci, mais, nous avons constaté que les parasites extracellulaires sont aussi résistants que les parasites intracellulaires.

Il y a une différence de comportement entre les différents protozoaires vis-à-vis des basses températures ; nous avons noté en particulier un comportement spécifique différent entre divers trypanosomes.

Ce fait avait déjà été signalé par LAVERAN et MESNIL en 1904 (1) ; ces auteurs notaient que *Trypanosoma lewisi* était capable de résister un certain temps à la température de l'air liquide. Du sang citraté, porté 15 minutes à la température de -191°C (une minorité seulement des trypanosomes était restée mobile) infectait un rat à la dose de $1/2\text{ cm}^3$ injecté dans le péritoine (incubation : 5 jours ; infection intense). Le même sang, porté 15 minutes à -191°C , puis réchauffé et ensuite soumis de nouveau pendant

(*) Séance du 13 juin 1956.

une heure à l'action de l'air liquide (à l'examen microscopique du sang, on trouvait difficilement un trypanosome mobile) infectait encore un rat, à la dose de $1/2$ cm³ dans le péritoine (incubation 6 jours; infection intense). Du sang soumis 24 heures à l'action de l'air liquide ne montrait que des trypanosomes « en boule » et n'était pas infectieux.

LAVERAN et MESNIL signalent également que les trypanosomes du Nagana supportent mal l'action prolongée d'un froid modéré, par contre, ils résistent très bien à des abaissements brusques de température à 50°, 55° et même 191° au-dessous de 0. Pour *T. evansi*, si voisin de *T. brucei*, ces auteurs ont noté qu'après 3 jours de conservation à la glacière, on trouve des trypanosomes qui ont gardé leur forme et qui sont immobiles ou très peu mobiles et qui ont perdu leur virulence.

LAVERAN et MESNIL indiquent aussi que du sang de cobaye, infecté par *T. evansi* et soumis pendant 15 minutes à — 191°C (air liquide) s'est montré encore virulent; des souris inoculées avec ce sang ont été positives en 6 et 8 jours et sont mortes en 15 et 18 jours.

Ils constatent encore que *T. equinum*, qui a la plus grande ressemblance dans le sang frais avec *T. evansi* et *T. brucei*, résiste beaucoup mieux au froid qu'à la chaleur; dans une expérience de LIGNIÈRES, le sang refroidi pendant 2 heures à la température de — 20°C s'est montré encore virulent; dans une autre expérience, du sang refroidi pendant 5 heures à — 10° avait néanmoins perdu sa virulence; ce trypanosome résiste au moins pendant quelques minutes, aux refroidissements que produit l'air liquide.

Une souris qui avait reçu $1/5$ de centimètre cube de sang contenant *T. equinum* soumis 5 minutes à — 191°C était positive au bout de 8 jours et mourait au bout de 16 jours et demi. Une souris qui recevait $1/5$ de centimètre cube du même sang soumis 5 minutes et ensuite 10 minutes à — 191°C était positive au bout de 8 jours et elle mourait au bout de 12 jours et demi; une souris-témoin qui avait reçu $1/10$ de centimètre cube de sang à *T. equinum*, était positive après 5 jours et mourait le 9^e jour.

Il est évident que dans les recherches sur l'action du froid il faut tenir compte, non seulement de la température atteinte, mais aussi de la durée de l'exposition au froid.

Ces auteurs n'ont pas donné d'indication sur la résistance aux basses températures de *T. equiperdum*, agent de la dourine. Ils n'en donnent pas non plus pour *T. gambiense*, agent de la trypanosomiase humaine.

MATÉRIEL ET TECHNIQUES

Pour nos expériences, nous avons utilisé les souches suivantes entretenues à l'Institut Pasteur : *Plasmodium berghei*, *P. gallinaceum*, *P. relictum* et *T. brucei*, *T. cruzi*, *T. gambiense*, *T. congolense*, *T. equiperdum*, *T. equinum*, *T. evansi* (*).

La technique employée a été la même que celle que nous avons utilisée pour d'autres protozoaires (MOLINARI (2)). Cette technique consiste à laisser tomber directement dans l'azote liquide, et goutte à goutte, du sang prélevé à des animaux infectés, mélangé à une solution citratée à 3 o/o dans la proportion de 2/3 de sang et 1/3 de solution citratée, on obtient ainsi du sang congelé, en petites billes que l'on laisse dans l'azote liquide le temps voulu ; puis que l'on retire à l'aide d'une pince stérile pour les mettre à décongeler à $+ 37^{\circ}\text{C}$ dans un verre de montre stérile, par exemple. Ce sang est inoculé à des animaux-témoins afin de pouvoir juger de la virulence des protozoaires traités. Nous avons fait des préparations colorées au May-Grunwald-Giemsa pour étudier les variations cytologiques possibles provoquées par l'azote liquide ; nous en parlerons dans une note ultérieure.

Nous avons également fait des expériences pour étudier la résistance de certains protozoaires à la température de $- 79^{\circ}\text{C}$ (neige carbonique). Des ampoules contenant du sang citraté ont été placées dans un trou fait dans la neige carbonique puis décongelé à l'étuve à $+ 37^{\circ}\text{C}$. LEVADITI (3) en 1952, avait conservé vivants dans ces conditions à $- 71^{\circ}\text{C}$ *P. berghei* et *T. congolense* (*).

Epreuve n° 1 (16-4-1956). — Ampoules contenant du sang citraté infecté avec *P. berghei*. Neige carbonique ($- 79^{\circ}\text{C}$) pendant 1 heure. Décongélation à $+ 37^{\circ}\text{C}$ pendant 1/4 d'heure ; inoculation de 3 souris.

28-4-1956 : contrôle des souris-témoins ; positif. Même jour, contrôle des souris inoculées avec du sang traité : positif.

7-5 : mort des souris-témoins et des souris traitées avec le sang soumis à la congélation.

Epreuve n° 2 (19-4-1956). — Ampoules contenant du sang citraté infecté avec *P. berghei*. Azote liquide ($- 180^{\circ}\text{C}$) pendant 10 minutes. Décongélation à $+ 37^{\circ}\text{C}$ (étuve) 15 minutes ; inoculation de 3 souris.

(*) Nous remercions M. le professeur ROUBAUD qui a bien voulu mettre à notre disposition les souches de trypanosomes que nous avons introduites dans nos expériences.

23-4-1956 : contrôle des souris-témoins : positif. Même jour, contrôle des souris inoculées avec du sang soumis à la congélation : négatif.

24-4 : ces mêmes souris sont positives (dans les lames colorées au May-Grunwald-Giemsa, on reconnaît de nombreux parasites).

31-4 : mort des souris-témoins et des souris inoculées avec le sang soumis à la congélation.

Epreuve n° 3 (26-4-1956). — Gouttes de sang citraté, infecté avec *P. berghei*. Azote liquide : 60 minutes. Décongélation à $+ 37^{\circ}\text{C}$: 15 minutes. Inoculation des souris.

28-4-1956 : contrôle des souris-témoins : positif. Même jour, contrôle des souris inoculées avec les gouttes de sang soumises à la congélation : positif.

6-5 : mort des souris-témoins et des souris inoculées.

Epreuve n° 4 (30-4-1956). — *Plasmodium relictum*. Même technique que dans l'expérience précédente. Inoculation de 3 canaris.

7-5-1956 : contrôle des canaris-témoins : positif. Même jour, contrôle des canaris inoculés : négatif.

11-5, 14-5, 22-5 : contrôle des canaris inoculés avec le sang soumis à la congélation : négatifs.

Epreuve n° 5 (22-5-1956). — Gouttes de sang citraté infecté avec *P. gallinaceum*. Azote liquide : 30 et 60 minutes. Décongélation à $+ 37^{\circ}\text{C}$: 30 minutes. Inoculation de 3 poules.

30-5-1956 : contrôle des poules-témoins : positif. Même jour, contrôle des poules inoculées avec le sang soumis à la congélation pendant 30 et 60 minutes : négatif.

2-6 et 6-6 : contrôles négatifs.

Pour cette expérience, la quantité du sang prélevé et inoculé a été plus grande que d'habitude (Inoculum = 2 cm^3).

Epreuve n° 6 (7-5-1956). — Goutte de sang citraté infecté avec *T. brucei*. Azote liquide : 60 minutes. Décongélation à $+ 37^{\circ}\text{C}$. Contrôle microscopique du sang soumis à la congélation : nombreux parasites normalement mobiles; inoculation à 3 souris.

9-5-1956 : Contrôle des souris-témoins : positif. Contrôle des souris inoculées avec du sang soumis à la congélation : faible positivité.

11-5 : Contrôle des mêmes souris : forte positivité. Les souris-témoins sont mortes le 12-5; les souris inoculées, le 14-5.

Epreuve n° 7 (31-5-1956). — *Trypanosoma congolense*. Même technique et même résultat qu'avec *Trypanosoma brucei*, avec la différence que les souris étaient déjà nettement positives au bout de 2 jours.

Epreuve n° 8 (31-5-1956). — *Trypanosoma evansi* (Surra). Même technique et même résultat qu'avec *T. congolense*.

Épreuve n° 9 (11-6-1956). — *Trypanosoma equinum* (Caderas). Azote liquide : 30 et 60 minutes. Après 30 minutes : parasites normalement mobiles. Après 60 minutes pas de parasites mobiles ; inoculation de 3 rats.

13-6-1956 : contrôle des rats-témoins : positif. Les rats inoculés avec du sang resté dans l'azote liquide pendant 30 minutes sont restés négatifs.

Épreuve n° 10 (31-5-1956). — *Trypanosoma equiperdum*. Même technique pour les autres trypanosomes. Le contrôle microscopique montre de nombreux parasites mobiles dans le sang resté dans l'azote liquide pendant 1 heure, puis décongelé, comme à l'habitude, mais de rats inoculés avec ce sang sont restés négatifs.

Épreuve n° 11 (11-6-1956). — *Trypanosoma gambiense*. Même technique. Les parasites ne sont plus mobiles après la congélation. Le sang ne provoque pas d'infection chez les animaux inoculés.

Épreuve n° 12 (11-6-1956). — *Trypanosoma cruzi*. Même technique et même résultat que pour *T. gambiense*.

COMMENTAIRES

Le comportement des trypanosomes à l'égard de l'azote liquide offre des modalités un peu différentes dans nos expériences et dans celles de LAVERAN et MESNIL. Ce fait est normal, étant donné la technique différente que nous avons employée.

En effet nous avons supprimé par la technique des gouttes tombant directement dans la paroi de verre qui fausse le temps minimum nécessaire pour obtenir une congélation complète du sang infecté.

On en peut déduire, comme l'avaient déjà démontré LAVERAN et MESNIL qu'il existe une résistance réelle de certaines plasmodies et certains trypanosomes à la température de -180°C .

D'autre part, la conservation de la mobilité des parasites qui se trouvent dans le sang décongelé, n'est pas nécessairement en rapport avec la conservation de la virulence comme le montre l'épreuve n° 10 de nos expériences.

CONCLUSIONS

Nous avons voulu vérifier et étendre les recherches de LAVERAN et MESNIL sur l'action du froid sur les protozoaires sanguicoles et en particulier les trypanosomes.

Étant donné le comportement des différents trypanosomes vis-à-vis de la température de l'azote liquide (-180°) nous pensons

qu'il est possible de tirer de cette constatation des conclusions dans le sens d'une sensibilité spécifique des hématozoaires vis-à-vis du froid; il est possible que cette sensibilité soit en rapport avec l'aménagement tissulaire des parasites. Ainsi il est intéressant de remarquer que *T. cruzi*, *T. gambiense*, *Plasmodium relictum* et *Plasmodium gallinaceum* ne résistent pas au traitement par l'azote liquide alors que *T. brucei*, *T. congolense*, *T. evansi* et *Plasmodium berghei* demeurent virulents dans les mêmes conditions.

Le temps pendant lequel les parasites restent contenus dans les petites billes congelées, suivant la technique que nous utilisons, correspond bien au temps réel de résistance au froid de ces parasites.

*Service de Parasitologie,
Institut Pasteur.*

BIBLIOGRAPHIE

1. LAVERAN (A.) et MESNIL (F.). — Trypanosomes et Trypanosomiasés. Paris, Masson, 1904.
2. MOLINARI (V.). — Sur le comportement d'*Entamoeba dysenteriae* et d'*E. invadens* en présence de froids de -79°C (neige carbonique) et de -185°C (azote liquide). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, 49, 3, 532-540.
3. LEVADITI (J. C.). — Possibilité de conserver *Trypanosoma congolense* et *Plasmodium berghei* à -70° . *C. R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 179.

COMPLICATIONS CÉRÉBRALES DE LA BILHARZIOSE A *SCHISTOSOMA MANSONI*

Par G. FIGANOL, A. HERVÉ et POURPRE (*)

Si les manifestations cérébrales de la bilharziose japonaise sont très bien connues, il semble que la bilharziose intestinale ne donne qu'exceptionnellement une complication neurologique, aussi il nous a semblé intéressant de rapporter l'observation d'un malade que nous suivons depuis près de cinq ans et dont la période d'infestation bilharzienne fut accompagnée et suivie de manifestations neurologiques si importantes qu'elles furent au premier plan de la scène clinique.

M. S..., Administrateur en Chef de la France d'Outre-Mer, âgé de 42 ans, vint nous consulter pour la première fois, le 20 décembre 1951, pour un

(*) Séance du 13 juin 1956.

œdème des paupières et des lèvres, accompagné d'asthénie et d'un état nauséux. Une formule sanguine révéla une hyperéosinophilie à 45 0/0, un examen de selles fut négatif. Quelques jours plus tard, apparut un état fébrile aux environs de 38°. Jusqu'au début février, des examens de selles pratiqués tous les huit jours sont constamment négatifs. La formule leucocytaire montre que le nombre d'éosinophiles diminue régulièrement, 30 0/0 le 25 janvier, 25 0/0 le 2 février, 20 0/0 le 20 février. Tous les examens cliniques, radiologiques (y compris radiographie pulmonaire et de la vésicule biliaire) sont négatifs. Il en est de même des examens d'urine, d'une azotémie et de sérodiagnostic. Il semble, d'ailleurs que le malade se porte mieux. La courbe thermique est normale, l'état général meilleur et les céphalées ont disparu. Le 25 février 1952, après un vertige brutal et apparition d'un scotome scintillant survint une hémianopsie gauche. L'examen neurologique est négatif, à part un signe de Romberg. Le liquide céphalo-rachidien est normal, mais un peu hypotendu, le fond d'œil est normal.

Les examens de selles sont continués régulièrement tous les huit jours, mais ce n'est que le 22 mars, soit trois mois après le début de la maladie, que l'on trouve des œufs de *Schistosoma mansoni*.

Le 11 avril 1952 le malade fit à deux reprises, une crise d'épilepsie généralisée. Les examens cliniques sont pourtant négatifs, l'appétit est excellent, il n'y a pas de céphalée, la tension artérielle est à 13-8,5. Ni le foie ni la rate ne sont perceptibles, l'examen ophtalmologique, pratiqué en mars 1952, montre une acuité de 10/10 à droite et à gauche, des fonds d'yeux normaux, avec une tension de l'artère rétinienne à 50, la musculature oculaire est normale. La campimétrie révèle une hémianopsie homonyme en quadrant inférieur gauche n'atteignant pas le point de fixation.

Électro-encéphalogramme (docteur DAMASIO) de mai 1952 : tracé le repos symétrique principalement constitué par un alpha à 10 c./sec. entrecoupé de quelques bouffées sporadiques de thêta à 7 c./sec. L'hyperpnée accentue les bradyrythmes thêta avec une légère prédominance droite. La stimulation lumineuse n'entraîne pas d'activité paroxystique, en conclusion les altérations lentes très discrètes, à prédominance temporale droite, sont à retenir, mais elles ne permettent cependant pas d'affirmer l'existence d'une néoformation. Le malade est vu alors en consultation par le professeur DAVID qui décide de maintenir le malade en observation. Celle-ci dure jusqu'en août 1953 sans qu'aucun phénomène nouveau n'intervienne, les électro-encéphalogrammes et l'hémianopsie restent inchangés. L'éosinophilie persiste à 17 0/0, une artériographie cérébrale montre des images normales de face et de profil, une encéphalographie fractionnée (docteur RUFFIERO) ne montre qu'une légère dilatation du système ventriculaire y compris l'aqueduc et le 4^e ventricule. Les espaces sous-arachnoïdiens et les citernes de la base sont normaux.

Actuellement ce fonctionnaire colonial a repris son service outre-mer, l'hémianopsie n'a ni diminué ni augmenté, des examens de selles réguliers n'ont montré qu'une fois des œufs de bilharzie.

Cette longue histoire a commencé à Madagascar, dans la région de Fianarantsoa à une époque où nous étions aux prises avec une recrudescence de l'endémicité bilharzienne telle que, dans le district d'Ambositra, on pouvait véritablement parler d'une épidémie. Les médecins des groupes d'hygiène et de prophylaxie ainsi que les médecins de district s'étaient attachés à délimiter les gîtes des mollusques vecteurs. Aussi avons-nous dès le début pensé à la bilharziose devant le tableau assez évocateur d'asthénie, de troubles anaphylactiques, de fièvre avec une éosinophilie sanguine élevée. Les examens de selles n'ont été productifs que bien plus tard, ce qui est bien classique, car la ponte ne survient que quelques semaines après l'infestation, mais ce qui fait l'intérêt de l'observation que nous rapportons, c'est la coïncidence avec cette ponte de signes neurologiques diffus (épilepsie généralisée) et en foyer (hémianopsie gauche). Aussi avons-nous évacué sur la France ce malade, afin de mettre en œuvre les examens complémentaires, électro-encéphalogramme, artériographie et encéphalographie gazeuse pour dépister une affection vasculaire ou tumorale. La négativité de ces examens confirmée par l'observation prolongée qui n'a montré aucun signe nouveau, ni aucune aggravation de l'hémianopsie nous permet de rattacher de façon formelle ces accidents neurologiques à la bilharziose intestinale.

*
* *
*

Le travail le plus ancien sur la bilharziose cérébrale est celui de WAGNER-JAUREGG (1880) rappelé par HANS et SHABY (1939) qui mentionne la confusion mentale qui peut survenir au cours de la bilharziose urinaire et rectale. Il l'attribue à une auto-intoxication. FAUST et MELENEY (1924) indiquent que YAMAGIWA (1890) avait relaté une épilepsie jacksonnienne survenant au cours d'une infestation à *Schistosoma japonicum* et HUGHTON, en 1910 avait rapporté les symptômes cérébraux à des dépôts d'œufs.

En 1906, TSUNODA et SHIMAMURA ont décrit un cas de crise convulsive avec aphasie suivie après quelques années d'hémiplégie droite. A l'autopsie furent trouvés des œufs de bilharzie dans la région pariétale droite.

NIEVA, en 1935, rapporta un cas de crise épileptiforme chez un bilharzien guéri par le traitement antimonie. L'année suivante, SPIRIDION décrivit trois cas de complication neurologique. Le premier était semi-comateux et incontinent avec ptosis bilatéral, le second était un coma avec spasmodicité et exagération des réflexes. Le troisième était un hémiplégique gauche. Une contribution importante en Afrique fut le cas publié par LÉON et GARCIA en 1936 avec autopsie. L'ablation chirurgicale de bilharziomes opérés avec le dia-

gnostic de gliomes, fut réalisée dans les deux observations rapportées par GREENFIELDS et PRITCHARD en 1937 concernant des malades opérés par JULIAN TAYLOR et Sir PERCY SARGENT qui enlevèrent une masse granuleuse contenant des œufs de *Schistosoma japonicum* de la région pariétale gauche.

HOFF et SHABY en 1939, rapportèrent trois cas de confusion mentale guérie par l'antimoine chez les bilharziens. VITUG, CRUZ et BAUTISTA (1941) rapportèrent deux cas de crises convulsives améliorées par le traitement antimonié, hémiplégie et hémianesthésie avec contrôle nécropsique. MANSON-BAHR en 1942, puis BARROS en 1946 rapportèrent des observations de vertiges et de crises au cours de bilharziose à *Schistosoma mansoni*.

En 1946, BILLINGS, WINKENWERDER et HUNNINEN décrivirent les signes neurologiques trouvés chez 337 malades atteints de schistosomiase aiguë aux Philippines. Sept présentèrent des manifestations neurologiques dont une hémiplégie, qui furent améliorées par l'antimoine. Les auteurs observèrent que ces complications commencent brusquement et qu'il n'est pas possible d'attribuer ces symptômes uniquement à des dépôts d'œufs. L'œdème cérébral doit jouer un rôle, d'autant plus que, dans ces cas, il y avait de l'urticaire et des œdèmes angioneurotiques.

CARROL (1946) rapporta cinq cas chez des Américains de l'île de Leyte. Chez quatre il s'agissait d'un coma avec incontinence et signes pyramidaux survenant à la phase aiguë de la maladie. La réponse à l'antimoine fut excellente. Chez le cinquième malade les signes n'apparurent que plus tardivement, caractérisés par des crises jacksonniennes et une hémiplégie.

Une autre observation d'ablation chirurgicale d'un granulome bilharzien fut publiée par REEVES et KERR en 1947. La même année, TILLMAN décrivit sept cas de bilharziose japonaise à manifestations cérébrales.

En résumé, 24 cas avaient été publiés de 1889 à 1944, d'une complication neurologique de la schistosomiase. Dans 14 observations, la bilharziose japonaise était responsable. D'octobre 1944 à mai 1946, 27 nouvelles observations furent rapportées pendant la guerre du Pacifique.

Tous ces travaux, ainsi que ceux de TUNG HO CHANG, SMITH, RIESENMANN et ALSTON, KANE et MOST, PERKINS et VIHLEIN, CARMICHAEL et J. R. et H. S. COWLEY apportent des observations d'atteinte cérébrale bilharzienne. Mais si le rôle de *Schistosoma japonicum* est certain, celui des autres schistosomes a plus rarement été mis en évidence.

GELFAND a examiné systématiquement 50 cerveaux de sujets infestés par *Schistosoma hæmatobium*, parmi lesquels 21 présentaient

en plus une bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni*. Des prélèvements de la moelle du cervelet, de la protubérance, du thalamus et des différents lobes cérébraux sont digérés à chaud dans une solution de potasse caustique à 10 0/0. Après 12 heures, les échantillons sont examinés au microscope. Il trouva dans 28 cas, des œufs dans la substance nerveuse. En général, ces œufs étaient disséminés dans plusieurs régions du névraxe. Dans cette série, il ne trouva que des œufs de *Schistosoma hæmatobium*. Aussi, bien qu'il ait trouvé parfois des œufs de *Schistosoma mansoni*, dans le cerveau de sujets qui ne figurent pas dans cette série, l'auteur pense-t-il que la bilharziose intestinale essaime moins souvent dans le système nerveux que la bilharziose urinaire. Il estime que la forme tumorale du granulome bilharzien est très rare, puisque sur 2.000 autopsies pratiquées à l'hôpital indigène de Salisbury, il n'a pas trouvé de tumeurs bilharziennes intracrâniennes.

La pathogénie peut être double. Certains, tels que GREENFIELD et PRITCHARD pensent qu'il y a déposition directe des œufs par des femelles migratrices, peut-être situées à l'intérieur des sinus de la dure-mère. FUJINAMI a noté la présence d'adultes dans les veines cérébrales de singes exposés à de massives infestations de cercaires ; mais jamais de tels faits n'ont été retrouvés chez l'homme. Une fois, CRAIG et FAUST ont découvert un ver adulte, *Schistosoma mansoni*, dans les vaisseaux pulmonaires. La théorie ordinairement admise est la théorie embolique, et de nombreux mécanismes ingénieux cherchent à expliquer comment les œufs passent les filtres hépatiques et pulmonaires. Tantôt on invoque un défaut septal cardiaque, tantôt des anastomosés vasculaires par les plexus rachidiens.

S'il existe de nombreuses observations de manifestations cérébrales de la schistosomiase japonaise, sur 3 cas de complications nerveuses à *Schistosoma mansoni* et 7 cas à *Schistosoma hæmatobium*, publiés avant 1944, il s'agissait pratiquement toujours d'atteintes spinales.

Sur 25 atteintes cérébrales à *Schistosoma japonicum*, KANN et MOST ont trouvé 15 formes sans localisation, à type d'encéphalite diffuse ou se manifestant par une épilepsie généralisée. Les 10 autres malades présentaient des signes de localisation parfois assez nets pour qu'il soit possible de parler de formes véritablement neurochirurgicales.

Dans ces cas, les signes traduisaient habituellement une lésion de l'hémisphère gauche contrairement à notre malade ; l'épilepsie est certainement la manifestation la plus habituelle, ainsi que les troubles du champ visuel que KANE et MOST retrouvent dans 80 0/0 des cas.

Dans une autre observation, que nous avons recueillie, le champ visuel était altéré par une névrite optique. M. P... Charles, est rapatrié sanitaire

de Bamako, pour amblyopie bilatérale. Il s'agit d'un malade ayant vécu cinq ans outre-mer, et qui présentait à Bamako une infestation à *Schistosoma mansoni*. Après une éruption prurigineuse des membres, il vint consulter pour un état fébrile, avec courbatures diverses, anorexie, vomissements et vertiges. Il fut hospitalisé le 20 septembre 1954 et, le 5 octobre, se plaignit d'une baisse de l'acuité visuelle. L'acuité était de 3/10 à l'œil droit, 4/10 à l'œil gauche. Au fond d'œil, hyperémie généralisée des deux rétines, avec œdème pointillé, rétrécissement concentrique du champ visuel. Eosinophilie sanguine à 20 0/0, le quinzième examen de selles est positif à *Schistosoma mansoni*, après 14 examens négatifs. Lorsque nous avons vu ce malade, il présentait une séquelle de névrite optique, dont le début avait coïncidé avec la période d'invasion d'une bilharziose. A noter qu'il s'agissait d'un polyparasité présentant aussi une bilharziose vésicale.

Ces observations que nous rapportons sont certainement très rares, elles se rapprochent des constatations de BILLINGS et WINKENWERDER HUMNEN qui soulignent la coïncidence des troubles neurologiques avec le début de l'infestation et la présence d'œdèmes anaphylactiques. De tels faits étaient connus pour la bilharziose japonaise, ils sont plus rares dans la bilharziose urinaire, exceptionnels dans la bilharziose intestinale.

Les œufs qui au cours de la ponte s'égarèrent vers le cerveau sont perdus pour l'espèce. Ils représentent une erreur biologique. Les bilharzioses, bien qu'elles possèdent chacune leur sémiologie propre, peuvent présenter des complications ou des manifestations communes telles que les complications neurologiques. Suivant l'expression du professeur LAVIER, les bilharzioses sont en fait des maladies générales à retentissement très divers.

ACTION DES SELS DE BARYUM SUR LES MOLLUSQUES VECTEURS DES BILHARZIOSES

PAI HOSEIN BIJAN et ROBERT DESCHIENS (*)

L'un de nous a étudié, expérimentalement, la marge de tolérance de *Planorbis glabratus* et de *Bulinus contortus* vis-à-vis des sels minéraux et de gaz habituellement rencontrés dans les collections d'eaux naturelles (1).

Au cours de ces recherches, l'action des sels de baryum sur les mollusques vecteurs n'avait pas été considérée en raison de la rareté relative de ces sels dans les eaux naturelles. Les sels de baryum rencontrés dans la nature sont des carbonates (withérite = CO_3Ba) et des sulfates (barytine = SO_4Ba). La withérite, très peu soluble dans

(*) Séance du 13 juin 1956.

l'eau, est souvent associée, comme sel naturel, au carbonate de calcium; la barytine est insoluble dans l'eau.

Cependant, les mollusques vecteurs des bilharzioses sont capables de brouter, avec leur radula, les sels de baryum, comme ils sont capables de le faire pour des sels de chaux insolubles, comme la craie, et de transformer dans leur tube digestif les carbonates en chlorures solubles. D'autre part, il est possible que la présence de faibles doses de sels de baryum dissous soit capable d'avoir une action nuisible sur les mollusques vecteurs.

Afin d'examiner cette question, nous avons recherché, dans une première série d'expériences, quelles étaient les limites de la tolérance de *Bulinus contortus* et de *Planorbis glabratus* vis-à-vis de différents sels solubles de baryum. Nous avons utilisé deux sels de baryum solubles dans l'eau : le chlorure de baryum (Cl_2Ba) et le nitrate de baryum $[(\text{NO}_3)_2\text{Ba}]$.

Les expériences ont été disposées de la façon suivante :

Dans un aquarium d'épreuve de 2 l. contenant la solution aqueuse à éprouver, on introduit six exemplaires de *Bulinus contortus* ou de *Planorbis glabratus*, un poisson témoin (*Carassius auratus*), un rameau de plante aquatique (*Elodea canadensis*) et une feuille de salade (laitue) pour l'alimentation des mollusques. Un aquarium témoin est mis en comparaison.

La solution est considérée comme intolérée, lorsque tous les mollusques sont morts dans un délai de 48 heures dans le bocal d'épreuve, alors que les mollusques de l'aquarium témoin demeurent vivants et actifs.

Dans les conditions précitées, nous avons constaté les faits suivants :

— *Chlorure de baryum* (Cl_2Ba). — Ce sel a une action léthale sur *Bulinus contortus*, à la concentration de 1 p. 70.000; les concentrations inférieures sont bien tolérées. *P. glabratus* se révèle plus sensible à l'action du chlorure de baryum que *Bulinus contortus*, la concentration léthale est, pour lui, de 1 p. 90.000.

La sensibilité des poissons témoins (*Carassius auratus*) au chlorure de baryum est beaucoup moindre que celle des mollusques précités. Une concentration de 1 p. 5.000 de chlorure de baryum est nécessaire pour exercer une action léthale sur *Carassius auratus*. Ce poisson résiste très bien dans les solutions de chlorure de baryum à 1 p. 70.000.

L'action des solutions de chlorure de baryum sur un témoin végétal, *Elodea canadensis*, montre que ce sel est toxique pour la plante et la tue en 15 jours, environ, à la concentration de 1 p. 100.000.

— *Nitrate de baryum* $[(\text{NO}_3)_2\text{Ba}]$. — Ce sel exerce une action léthale sur *Bulinus contortus* à la concentration de 1 p. 50.000. Son action

léthale sur *Planorbis glabratus* s'exerce, également, à la concentration de 1 p. 50.000. Les poissons témoins (*Carassius auratus*), plus résistants, ne sont tués qu'à une concentration de 1 p. 5.000. La plante témoin (*Eloдея canadensis*) meurt au bout de 15 jours dans une solution à 1 p. 100.000.

*
* *

Il ressort des faits exposés que :

1^o Les sels solubles de baryum sont très toxiques pour les mollusques vecteurs des bilharzioses ; ils agissent sur les mollusques à de faibles concentrations voisines de celles du sulfate de cuivre et du pentachlorophénate de sodium qui constituent des molluscocides chimiques usuels.

2^o La sensibilité de *Planorbis glabratus* à l'action des sels de baryum est sensiblement plus grande que celle de *Bulinus contortus*.

3^o Les poissons ne sont pas intoxiqués par les doses de sels de baryum qui détruisent les mollusques, mais les végétaux paraissent au moins aussi sensibles que les mollusques à l'action des sels de baryum solubles.

*
* *

Peut-on inscrire les sels solubles de baryum et, en particulier, le chlorure de baryum sur la liste des molluscocides chimiques ? Cette question demande à être étudiée de plus près, en raison de la toxicité des sels de baryum pour l'homme, pour les mammifères et pour les oiseaux, d'une part et, d'autre part, du prix de revient des sels de baryum comparé à celui du sulfate de cuivre et des pentachlorophénates.

Les sels solubles de baryum, aux doses fortes, sont toxiques pour l'homme. La dose mortelle d'acétate de baryum (empoisonnement accidentel ou volontaire) se situe entre 2 et 4 g. pour 60 kg., soit 0 g. 033 par kilogramme ; la dose mortelle de baryte, chez l'homme (empoisonnement accidentel) est de 10 g. pour 60 kg., soit 0 g. 16 par kilogramme (2). On sait, d'autre part, que les sels de baryum ont été employés comme raticides.

Cependant, le chlorure de baryum a été utilisé comme antiscrofuleux et comme tonicardiaque chez l'homme à la dose de 0 g. 20 pour 60 kg. (3 mg. par kilogramme). Comme la concentration de chlorure de baryum nécessaire pour tuer les mollusques vecteurs de bilharzioses est de 1 g. pour 70 l. (14 mg. par litre), on peut estimer que si un homme prélevait, dans un point d'eau traité par le chlorure de baryum, 1 l. d'eau pour le consommer, il n'absorberait qu'une dose de 14 mg. de chlorure de baryum, alors que la dose *médicamenteuse* de ce produit est de 200 mg..

c'est-à-dire plus de dix fois supérieure. Le danger d'intoxication apparaît donc comme faible.

En ce qui concerne le carbonate de baryum, celui-ci est toxique en ingestion chez les gallinacés à la dose de 0 g. 6 à 0 g. 8 par kilogramme. Ce sel agit sous la forme de chlorure de baryum après transformation dans l'estomac du carbonate en chlorure. Il est possible que la distribution de tablettes de carbonate de baryum, dans des gîtes à mollusques vecteurs, soit capable d'assurer la destruction des mollusques venant brouter ces tablettes et transformant, ensuite, dans leur tube digestif, le carbonate de baryum en chlorure de baryum.

Des recherches ultérieures préciseront dans quelle mesure une telle action peut être escomptée.

Institut Pasteur, Service de Parasitologie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DESCHIENS (R.). — Incidence de la minéralisation de l'eau sur les mollusques vecteurs des bilharzioses. Conséquences pratiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, **47**, 6, 915-929.
- (2) FABRE (R.). — Leçons de toxicologie. Paris, Hermann éd., 1945, 2, fasc. II, chap. 5, 36-43.

L'ÉPREUVE DE CRISTALLURIE PROVOQUÉE CHEZ LES BILHARZIENS

Par G. PIGANOL et A. HERVÉ (*)

Nous avons recueilli 92 observations de sujets atteints de bilharziose à *Schistosoma hæmatobium*, que nous avons étudiés en détail, tant au point de vue clinique que radiologique, ou des examens de laboratoire. Nos résultats d'ensemble portant sur les 50 premières observations ont paru dans le numéro de septembre 1955 de *Médecine Tropicale*. Certains points ont été plus particulièrement développés à propos de 70 observations dans le *Journal d'Urologie*. C'est le problème étiologique des calcifications urinaires chez les bilharziens que nous voulons étudier ici.

La calcification des vessies bilharziennes est classique et bien connue. DIAMANTIS et LOTSY, en 1917, ont sans doute été les premiers à décrire les ombres calcifiées de la vessie et des uretères. SMYRNIOTIS, en 1929, a décrit à son tour des ombres vésicales et des calcifications

(*) Séance du 13 juin 1956.

des vésicules séminales. Cinq ans plus tard, GIRGES en fait une longue description précisant que les calcifications n'apparaissent qu'en fin d'évolution de la maladie. MAKAR, en 1932, montra des clichés avec calcification de la vessie et d'un uretère. Les études de GELFAND sont particulièrement importantes. Il montra par un travail statistique portant sur 65 cas que des calcifications vésicales étaient visibles chez 17 0/0 des malades. En France, plusieurs auteurs ont souligné la fréquence des calcifications vésicales. SMYRNIOTIS dans le *Journal de Radiologie* en 1949, DEJOU et NAVARANNE, dans *Médecine Tropicale* en septembre 1954, PELLEGRINO, CHARMOT, PARIS et GUIDICELLI aux réunions médico-chirurgicales de l'A.O.F. en juin 1953, ont insisté sur la fréquence et les différents aspects que peuvent présenter les calcifications vésicales. Pour notre part, nous avons objectivé par la radiographie une calcification des parois vésicales dans 18 0/0 de nos observations. A côté des calcifications vésicales, les calcifications urétérales sont moins fréquentes, nous en avons deux observations.

Les calcifications vésicales ou urétérales ne représentent qu'un aspect des perturbations calciques urinaires du bilharzien. De plus, ces calcifications ne nécessitent pas obligatoirement, pour être expliquées, des troubles du métabolisme urinaire du calcium. Il pourrait très bien ne s'agir que de la calcification des lésions hautement sclérogènes créées par le parasite. En fait, l'action particulièrement pétrifiante des urines bilharziennes est démontrée par de nombreuses observations. Le malade M..., de race noire, était rapatrié d'Extrême-Orient, lorsqu'il fit sur le bateau, une crise de rétention aiguë. Le sondage abandonna dans la vessie un fragment de sonde, qui s'entoura en quelques jours, d'un revêtement calcaire massif. La rapidité exceptionnelle et l'importance de cette pétrification nous ont suggéré ce travail.

La lithiase urinaire a volontiers à son origine des calcifications autour d'un débris épithélial ou d'un corps étranger quelconque. Les œufs du schistosome peuvent ainsi être le centre de calculs urinaires. En Égypte, la lithiase vésicale existait depuis la préhistoire, puisque DESNOS et RUFFER découvrirent des calculs dans des momies dont certaines dataient de 7.000 ans avant notre ère. D'après MAKAR, le noyau de certains de ces calculs contenait des œufs bilharziens. Au Congrès d'Evian en 1955, MAKAR a insisté sur l'extraordinaire fréquence de la lithiase urinaire en Égypte (il en observe en moyenne, plus de 200 par an). Il pense que la bilharziose est responsable d'une grande partie de ces lithiases.

En Afrique du Sud, l'opinion de GELFAND est à vrai dire assez différente. Dans une série de 200 cas de bilharziose vésicale, il ne trouva de calculs que dans 2 observations. Il s'agissait de calculs

phosphatiques secondaires à une surinfection. Comparant la fréquence de la lithiase chez les hospitalisés de l'hôpital indigène de Salisbury et à l'hôpital européen de la même ville, il constate qu'elle est plus fréquente chez l'Européen (0,15 0/0 des admissions sur 14.442 malades) que chez l'autochtone (0,07 0/0 sur un total de 20.032 admissions). Comme les indigènes sont infiniment plus fréquemment atteints de bilharziose urinaire que l'Européen, l'auteur conclut qu'en Afrique du Sud la bilharziose urinaire n'est pas une cause de lithiase. Cette divergence d'opinion entre les auteurs égyptiens et sud-africains est extrêmement intéressante. Il s'agit certainement d'une immunité raciale relative. VERMOOTEN n'observe pas un cas de lithiase rénale chez les 109.000 sujets de race bantoue pure admis à l'hôpital de Johannesburg, alors que l'incidence chez 126.000 blancs se chiffre à 1 sur 450. En Égypte les Arabes semblent plus touchés que les noirs. Aux États-Unis, QUINLAND, BELL, CARY, PIERCE et BLOOM, BUTT, HOLMES et COPLAN ont souligné la rareté de la lithiase urinaire dans la fraction noire de la population américaine. Il semble que les sujets de race noire soient surtout atteints de lithiases vésicales d'origine nutritionnelle, survenant chez les jeunes, mais échappent à la lithiase urinaire que nous connaissons dans notre pays.

Devant la complexité des éléments de ce problème, il nous a semblé utile d'étudier les urines des bilharziens par la méthode de la cristallurie provoquée. Cette épreuve proposée en 1952 par J. COTTER et CH. VITTO constitue en effet un examen particulièrement intéressant. Elle consiste à noter la nature et l'importance du sédiment urinaire cristallin éventuel en fonction de densités et de pH urinaires, que l'on fait varier dans des conditions physiologiques, au long d'une journée : ces examens se faisant aussitôt après émission des urines, pour éviter toutes précipitations secondaires ou toutes modifications du pH. La technique en est simple. Après avoir recueilli à la première miction matinale, les urines concentrées de la nuit, le matin à 8 heures, le sujet boit 600 cm³ d'eau pour réaliser une dilution urinaire. La suppression de toute nouvelle ingestion liquidienne entraîne une concentration progressive des urines. On recueille dans la journée 6 échantillons d'urine sur lesquels on note la densité avec un densimètre spécial, le pH par colorimètre, l'étude microscopique du sédiment après centrifugation.

Nous avons fait 81 fois cet examen chez des malades variés suspects ou certainement atteints de lithiase urinaire. Nous sommes sûrs que la cristallurie fournit des renseignements de tout premier ordre sur la tendance précipitante des urines et nous l'avons appliquée à 17 bilharziens.

La densité a varié de 1.001 à 1.030 ; dans l'ensemble les urines de nos sujets, tous de race noire, étaient plutôt de densité faible. La moyenne des densités maxima est 1.021, celle des densités minima 1.006. GELFAND examinant 81 échantillons d'urine en avait trouvé 35 de plus de 1.020, 45 entre 1.010 et 1.019, et 1 de moins de 1.010. En l'absence de renseignements exacts sur le mode de prélèvement de ces échantillons, il est difficile de comparer ces chiffres aux nôtres. Il nous semble qu'à l'épreuve de cristallurie les urines de nos malades ont réagi à l'épreuve de dilution par un abaissement un peu plus marqué de la densité que des sujets de race blanche.

Le pH urinaire varie suivant les malades entre 4,9 et 7,7. Onze malades ont des urines constamment acides, 5 présentent des variations nyctémérales avec une prédominance marquée des échantillons acides. Un seul présentait des urines surtout alcalines avec, cependant, un échantillon acide de pH 0,1. Les urines de nos sujets sont donc très généralement de réaction acide, ce qui confirme les observations de GELFAND, qui sur 200 cas trouvait 179 réactions acides, 11 alcalines et 10 neutres.

En ce qui concerne les précipitations cristallines, tous les malades, sans exception, présentaient des cristaux urinaires. Nous avons constaté des urates dans 16 échantillons ; ces urates étaient isolés chez 2 malades, associés à des oxalates dans 9 observations, à des cristaux d'acide urique dans 2 observations, à des oxalates, des cristaux d'acide urique et des phosphates dans 2 observations, à des cristaux d'acide urique et des phosphates dans une observation. L'échantillon qui ne contenait pas d'urates cristallisés renfermait des cristaux d'oxalate. La fréquence de ces précipitations chez les bilharziens est tout à fait remarquable. En effet, chez l'homme indemne de lithiase, la réduction hydrique ne fait apparaître de microcristaux que dans 25 0/0 des cas et encore n'existent-ils que dans l'échantillon le plus concentré. Sur nos 17 malades, 10 présentaient des cristaux dans tous les échantillons urinaires, 6 précipitaient dans tous les échantillons, sauf un, un seul ne présentait qu'une précipitation limitée à un seul échantillon. La très grande fréquence des microcristaux d'urates est à rapprocher du pH généralement acide des urines. En effet, les urates sont beaucoup moins solubles en milieu acide que basique. Il est d'ailleurs particulièrement intéressant de souligner que les malades qui présentent de fortes variations de pH avec des urines, tantôt alcalines, tantôt acides, précipitent des urates lorsque les urines sont acides, des phosphates lorsque les urines sont alcalines. Ce fait qui s'est produit dans 2 observations, montre bien l'instabilité remarquable des urines des bilharziens qui précipitent des éléments cristallins différents suivant les variations du pH. GELFAND avait obtenu des résultats différents. Sur 200 échantillons

il n'y avait pas de cristaux dans 133 urines. Des urates, des oxalates, des phosphates et des cristaux d'acide urique furent trouvés dans 67 observations; chez 30 malades, il trouva des urates isolés, chez 15 des phosphates, chez 12 des cristaux d'acide urique, chez 10 des oxalates, enfin 3 spécimens montraient des cristaux mélangés. Il trouva, par conséquent, moins de cristaux que nous avec notre épreuve, qui est certainement plus sensible; la prédominance des urates est moins marquée dans sa statistique que dans nos observations.

En conclusion, l'épreuve de la cristallurie provoquée, pratiquée chez 17 bilharziens, avait pour but de rechercher s'il existait une instabilité particulière des urines bilharziennes pouvant expliquer les calcifications urinaires, qui sont observées dans tous les pays où sévit la bilharziose, et la lithiase urinaire, si fréquente en Égypte. Nous avons constaté que, dans les urines généralement acides et se laissant facilement diluer par des ingestions liquidiennes, les bilharziens présentaient de nombreux cristaux microscopiques d'urates et, souvent, d'oxalates. L'instabilité des urines bilharziennes est évidente. Le précipité cristallin est à base d'urates et d'oxalates lorsque les urines sont acides; les urates disparaissent et sont remplacés par des phosphates, chez les sujets dont certains échantillons urinaires sont alcalins.

La méthode de cristallurie provoquée démontre que la bilharziose est sûrement à la base d'une tendance lithogène des urines des sujets malades. Nous pensons que chez le noir, les urines se bornent à « charrier des cristaux, sans construire de la pierre » suivant la très heureuse expression de GUYON. Cela est dû vraisemblablement à une immunité raciale, liée aux colloïdes protecteurs de l'urine. Chez les Égyptiens, qui construisent plus facilement des pierres urinaires, le rôle de la bilharziose à la base de ces lithiases est expliqué par l'abondance des sédiments cristallins chez les bilharziens.

A PROPOS DE LA RÉCENTE PRÉSENTATION D'UN ORGANISME OBSERVÉ DANS UN FROTTIS DE SANG HUMAIN

Par J. GAUD (*)

P. LE GAC et L. LAMY ont publié dans ce *Bulletin* (**) d'excellentes photographies d'un microorganisme observé par eux dans un frottis de sang humain en Indochine.

(*) Séance du 13 juin 1956.

(**) *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, 48, 6, 828-829.

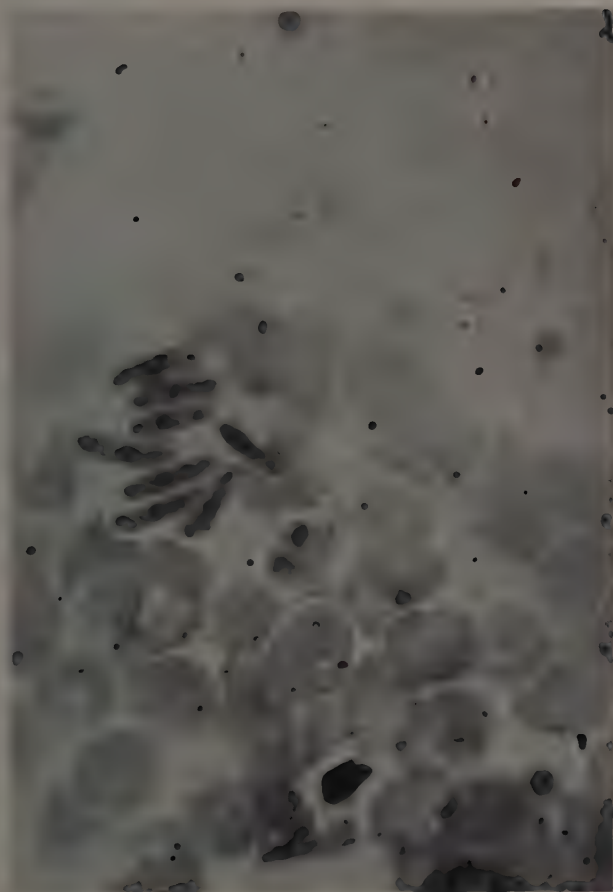


Fig. 1. — Groupes de bacilles (Micrococcaceae) dans le sang.

Ces photographies et la note de présentation qui les accompagnait nous ont intéressé d'autant plus que nous avons observé en 1941 au Maroc, dans un frottis de sang humain, des éléments qui nous paraissent très voisins de l'organisme décrit par LE GAC et LAMY, sinon identiques. La photographie que nous joignons à cette note permettra la comparaison, bien que la coloration de notre préparation, vieille de 15 ans, ne nous ait pas permis d'obtenir une aussi belle image que LE GAC et LAMY.

Le frottis de sang avait été prélevé, en même temps qu'une goutte épaisse, sur un jeune Marocain fébrile, suspect de paludisme, au cours d'une consultation donnée par un Groupe sanitaire mobile à Moulay Idriss, dans la région de Meknès. Le malade, qui devait se représenter par la suite, ne l'a pas fait et a été perdu de vue. Nous dirons plus loin pourquoi des recherches spéciales n'ont pas été faites pour le retrouver. Il est peu probable, en tout cas, qu'il se soit agi de variole au début, comme dans le cas de LE GAC et LAMY. Un cas de variole pouvait difficilement rester ignoré dans cette région et à cette époque.

A l'examen de ce frottis, nous trouvâmes immédiatement les éléments reproduits sur la photographie. Leur groupement, on le voit, rappelle exactement l'image donnée par LE GAC et LAMY ; de même leur forme générale en banane. Les dimensions, $8\ \mu$ de long sur $2\ \mu\ 5$ de large, semblent très différentes des dimensions données par LE GAC et LAMY (20 à $21\ \mu \times 2,5$ à $3\ \mu$) ; mais la comparaison, sur la photographie publiée par ceux-ci, des dimensions des microorganismes à celles des érythrocytes laisse penser qu'une erreur a été faite dans le texte et que les dimensions réelles sont fort proches de celles de nos éléments.

Ceux-ci ont pris le Giemsa en violet, comme les noyaux des leucocytes présents dans le frottis. Mais, si la coloration est uniforme dans sa couleur, elle n'est pas homogène dans son intensité. On distingue, au centre, une tache ronde plus foncée de $2\ \mu$ de diamètre et les extrémités contiennent de fines granulations serrées, plus foncées elles aussi. La réfringence est très faible et ne rappelle en rien celle de la cellulose. Les éléments font bien corps avec le frottis et ne semblent pas avoir été déposés après coup. Ils ne se trouvent pas à proximité immédiate d'une leucocyte comme ceux de LE GAC et LAMY.

Nous avons cependant estimé qu'il s'agissait d'un pseudo-parasite pour les raisons suivantes :

1° Nous n'avons pu en retrouver d'autres dans le frottis, non plus que dans la goutte épaisse faite en même temps que celui-ci.

2° Le seul groupe présent dans la préparation était tout à fait marginal par rapport à celle-ci.

Nous n'avions, par ailleurs, aucune idée sur la nature de ces éléments qui ne présentaient pas l'aspect de spores de champignons ou de levures. Nous ne les avons jamais rencontrés depuis, sur les dizaines de milliers de préparations de sang humain ou animal que nous avons examinées par la suite. Aujourd'hui encore, nous sommes sans hypothèse d'interprétation pour cette image. La similitude avec la photographie présentée par LE GAC et LAMY, provenant d'un pays très éloigné du Maroc et de faune et flore bien différentes, nous incite seule aujourd'hui à verser cette observation au dossier volumineux mais peu concluant des pseudo-hémogrégarines humaines.

Discussion.

L. LAMY. — Les éléments observés par M. GAUD sont en effet absolument identiques à ceux que nous avons présentés au mois de décembre dernier. Une erreur matérielle nous a fait écrire que ces formes en banane avaient environ 20 μ de longueur, c'est 10 μ environ qu'il fallait lire, leur taille étant à peine supérieure à celle d'une hématie.

L'OXYUROSE DANS LE NORD DE LA FRANCE CHEZ DES ADULTES DE PLUS DE SOIXANTE ANS

Par F. COUTELEN, J. BIGUET, A. CAPRON, S. DEBLOCK et J. LANGINIEUX (*)

L'oxyurose des gens âgés paraît n'avoir donné lieu jusqu'à présent qu'à un très petit nombre d'enquêtes épidémiologiques de quelque importance. En fait, la seule référence bibliographique que nous ayons trouvée est celle de MAZZOTTI, QUINTANAR et PRIDA (1943) qui, à Mexico, ont mis en évidence 5 0/0 de sujets parasités sur 500 adultes de plus de 60 ans.

Notre étude statistique personnelle porte sur 950 adultes des deux sexes de la région du Nord, dont l'âge s'échelonnait entre 60 et 99 ans (âge moyen : 75 ans). Ils vivaient en collectivité (**) et le plus grand nombre d'entre eux, valides ou semi-valides, étaient autorisés à se promener durant toute la journée hors de leur hospice respectif.

Un seul examen à la cellophane adhésive (méthode de GRAHAM, 1941) a été pratiqué sur eux pour des raisons d'opportunité, à quel-

(*) Séance du 9 mai 1956.

(**) Nous remercions ici vivement la Direction et le Personnel médical et administratif des divers établissements que nous avons prospectés ; ils ont considérablement facilité notre enquête.

ques exceptions près, et le taux d'infestation ainsi obtenu s'est élevé à 20,10 0/0 (cf. tableau) ; mais on peut estimer qu'il est inférieur de 10 0/0 environ à la réalité (*).

Le tableau statistique et les résultats de notre enquête épidémiologique nous amènent aux constatations suivantes :

1^o Dans notre région du Nord, le taux d'infestation par les oxyures des adultes âgés vivant en collectivité n'est jamais négligeable ; il est cependant très variable suivant les établissements considérés, puisqu'il passe de 10,34 0/0 (Hospice de Sin-le-Noble) à 20,41 0/0 (Hospice Général de Lille) et peut même atteindre le taux de 31,06 0/0 (Hospice Général de Douai). De grandes différences s'observaient aussi à l'intérieur d'une même collectivité suivant la salle considérée : c'est ainsi que le pourcentage relativement élevé de sujets parasités trouvé à Douai tenait en partie à la fréquence de l'oxyurose dans la salle d'infirmerie pour hommes, où 19 malades sur 24, soit 79 0/0 étaient porteurs de vers. A l'Hospice Général de Lille, les 622 sujets intéressés par notre enquête se répartissaient en 26 salles, plus quel-

Tableau statistique de l'oxyurose des adultes âgés de plus de 60 ans (âge moyen 75 ans) établi en fonction des collectivités prospectées et du sexe des sujets, après un seul prélèvement.

Collectivités intéressées par l'enquête	Nombre de personnes des deux sexes			Oxyurose en fonction du sexe					
				Hommes			Femmes		
	exam.	paras.	o/o	exam.	paras.	o/o	exam.	paras.	o/o
Hospice Général (Lille)	622	127	20,41	272	55	20,22	350	72	20,57
Hospice Gantois (Lille)	138	17	12,31				138	17	12,31
Hospice Général (Douai)	132	41	31,06	49	23	46,93	83	18	21,68
Hospice Général (Sin-le-Noble)	58	6	10,34	35	4	11,43	23	2	8,69
Total	950	191	20,10	356	82	23,03	594	109	18,35

(*) En 1954, en effet, COUTELEN et ses collaborateurs, effectuant une enquête similaire sur 709 recrues âgées de 20 à 22 ans et incorporées à Lille, avaient trouvé, par un unique examen, une infestation de 16,07 0/0. Mais trois examens successifs, pratiqués sur 314 de ces jeunes hommes, démontrèrent que le pourcentage des sujets parasités après ces trois prélèvements, s'élevait à 26,11 0/0 ; pour le taux de parasitisme enregistré dans le présent travail, le coefficient de correction à appliquer après un seul prélèvement serait donc de l'ordre de 10 0/0. Toutefois, ces pourcentages dont il est fait état dans cette note n'ont pas été soumis à ce coefficient de correction.

ques chambres isolées hébergeant des ménages ; on y constatait les pourcentages les plus divers : nul pour les ménages, d'ailleurs peu nombreux (9), le taux d'infection était de 3,57 0/0 dans une salle de femmes (1 sur 28) et montait jusqu'à 46,9 0/0 dans une salle d'hommes (7 sur 16).

2° On serait tenté de rechercher l'explication de telles variations, d'une collectivité à l'autre, par des différences existant dans les locaux et surtout dans l'hygiène de leurs habitants. Certes, à Lille, l'Hospice Gantois, par exemple, héberge des femmes d'un niveau social plus élevé que celui des femmes qui habitent l'Hospice Général et l'hygiène corporelle et vestimentaire des premières est plus poussée que celle des secondes : cependant l'écart (8 0/0) qui sépare leurs taux d'infestation respectifs semble insuffisant pour être significatif et ne relève peut-être pas de ce facteur. Il ne nous est pas apparu non plus que les vieillards alités soient plus parasités que les valides ou les semi-valides, qui sortent en ville durant la journée : à l'Hospice Général de Lille par exemple, nous avons trouvé 43 porteurs d'oxyures sur 102 alités (soit 23,24 0/0) et 81 parasités sur 429 sujets valides ou semi-valides (soit 21,87 0/0).

3° L'âge s'avère, dans les limites de notre enquête, sans influence apparente, l'âge moyen des individus parasités étant exactement le même que celui de l'ensemble des individus examinés : 75 ans. Une femme de 99 ans fut trouvée infestée (*), ce qui tend à montrer qu'il n'y a pas non plus d'âge limite supérieur pour l'infestation par des oxyures.

4° L'oxyurose des adultes âgés est presque toujours très discrète et comparable d'ailleurs à celle des hommes jeunes prospectés en 1954 par COUTELEN et coll. Il est rare, en effet, de compter plus de quelques œufs par préparation (**) alors qu'on en trouve souvent des dizaines et même des centaines lors d'enquêtes similaires pratiquées dans des collectivités d'enfants. D'autre part, cette oxyurose n'entraînait apparemment aucune manifestation clinique, même mineure, chez les porteurs, qui ignoraient très habituellement leur parasitisme.

CONCLUSIONS

Le dépistage de l'oxyurose chez 950 adultes âgés de 60 à 99 ans (âge moyen : 75 ans) vivant dans des collectivités (Hospices) de la région du Nord a été pratiqué en utilisant la technique de GRAHAM.

(*) MAZZOTTI et collaborateurs (1943) avaient de leur côté noté la présence d'oxyures chez une femme âgée de plus de 100 ans.

(**) On peut-être attribuer la rareté habituelle des œufs (2,3 en général) rencontrés dans ces préparations effectuées sur ces adultes, au très petit nombre d'oxyures femelles hébergés et à la dispersion de ces œufs après la ponte, par chute spontanée ou essuyage, etc.

Il a permis de déceler globalement 20,10 0/0 de porteurs après un seul prélèvement (compte non tenu d'un coefficient de correction qui augmenterait ce pourcentage de 10 0/0 environ, si trois examens consécutifs avaient été faits).

Le taux d'infestation est très variable (de 0 à 79 0/0) et pour un même établissement, suivant le local où les prélèvements ont été faits ; il est indépendant du sexe et de l'âge des sujets examinés ; il ne semble pas y avoir d'âge supérieur limite à l'infection. Cette oxyurose des adultes âgés est relativement fréquente mais demeure discrète et ne paraît pas entraîner de manifestation clinique appréciable.

Laboratoire de Parasitologie,
Faculté de Médecine de Lille.

BIBLIOGRAPHIE

- COUTELEN (F.), BIGUET (J.), CHEVAT (M.) et MINNE (L.). — L'oxyurose chez les jeunes recrues de la région du Nord. *Echo Médical du Nord*, 1954, **25**, 428.
- GRAHAM (C. F.). — A device for the diagnosis of *Enterobius* infection. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1941, **21**, 759.
- MAZZOTTI (L.), QUINTANAR (E.) et PRIDA (M.). — Investigacion menores de 3 anos y en 500 ancianos de la ciudad de Mexico. *Rev. del. Inst. de Sal. y Enferm. Trop.*, 1943, **4**, 273.

UN NOUVEAU SPIRURIDE PARASITE DU GORILLE *CHITWOODSPIRURA WEHRI* N. G., N. SP.

Par ALAIN G. CHABAUD et RENÉ ROUSSELOT (*)

Un gorille, capturé au Moyen-Congo et mort au jardin zoologique de Brazzaville, présentait dans l'estomac et le début de l'intestin grêle un lot de Spirurides assez abondant. Bien que tous les vers aient macroscopiquement un aspect assez comparable, l'étude morphologique a montré qu'il y avait en réalité deux espèces tout à fait distinctes. La première appartient au genre *Protospirura*. La présence de *Protospirura* chez les Primates a été signalée tantôt en Afrique *Perodicticus potto* (cf. BAYLIS 1928), tantôt en Amérique *Cebus capucinus*, *Ateles dariensis*, *Aotus zonalis* (cf. FOSTER et JOHNSON 1939), *Ateles ater* (cf. DOLLFUS et CHABAUD 1955). Tous ces spécimens ont jusqu'à maintenant été assimilés au *Protospirura muricola* Geddoelst 1916, parasite de nombreux rongeurs en Afrique tropicale. Nous

(*) Séance du 13 juin 1956.

aimerions pouvoir comparer des spécimens parasites de rongeurs à nos spécimens parasites de Primates mais, n'ayant pas encore de mâles parasites de rongeurs à notre disposition, nous adopterons provisoirement la détermination de *P. muricola*.

La seconde espèce est un *Habronematinae* encore inconnu, dont voici la description.

Hôte : *Gorilla gorilla* ;

Localisation : Estomac, intestin grêle ;

Matériel : 3 mâles et 2 femelles juvéniles.

Origine : Capturé au Moyen-Congo et mort au jardin zoologique de Brazzaville.

Description. — Corps assez robuste, longuement atténué en avant. Cuticule épaisse à stries transversales profondes espacées de 5 à 6 μ . Pas d'ailes latérales. Extrémité céphalique avec bouche allongée dorso-ventralement, entourée par deux grandes lèvres (ventrale et dorsale), et deux pseudo-lèvres massives (fig. 1, A). Les lèvres ont un bord libre trilobé avec un

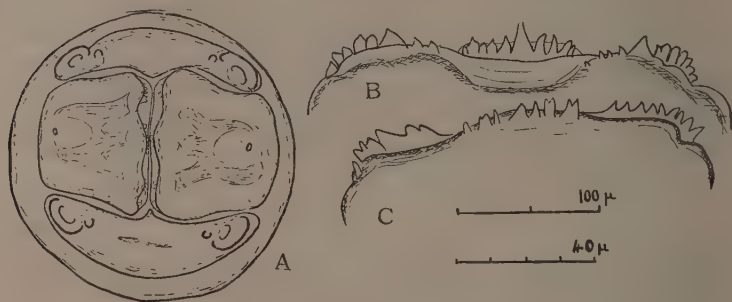


Fig. 1. — *Chitwoodspirura wehri*.

A. Extrémité céphalique ; femelle ; vue apicale ; échelle 0-100 μ ; B. Denticulation d'une pseudo-lèvre ; femelle ; vue latéro-apicale ; échelle 0-40 μ ; C. Denticulation d'une pseudo-lèvre ; mâle ; vue latéro-apicale ; échelle 0-40 μ .

petit lobe médian plus antérieur et deux lobes submédians plus grands mais moins saillants en avant. Les angles submédians des lèvres sont occupés par l'insertion des papilles du cycle externe. La papille latéro-médiane est remarquablement grande et saillante, la médio-médiane, relativement petite, est branchée sur le pied de la précédente. Les pseudo-lèvres ont une forme à peu près quadrangulaire avec un bord libre antérieur légèrement lobé plus grand que le côté postérieur. Les côtés latéraux sont légèrement concaves. Les deux pseudo-lèvres entrent en contact l'une avec l'autre tout le long de leur bord antérieur et la dentition insérée en profondeur est difficile à voir en vue apicale lorsque la bouche est fermée. La bouche s'ouvre assez facilement lorsque l'on comprime la tête et il est possible de voir une dentition qui paraît assez constante d'un spécimen à l'autre (fig. 1, BC). Elle comprend un groupe antérieur d'environ 7 dents (la centrale un peu plus grande, les autres souvent bifurquées à l'apex)

et un groupe de chaque côté, formé chacun de 7 à 9 dents (la troisième à partir du centre étant souvent la plus grande). La pulpe des pseudo-lèvres comprend un noyau central foncé qui envoie trois digitations antérieures, sans que l'on puisse voir de papilles du cycle interne. Les amphides s'ouvrent à la partie postérieure des pseudo-lèvres. Le protorhabdion assez court n'est pas comprimé latéralement. Sa coupe transversale est quadrangulaire. Œsophage musculaire et glandulaire de structures nettement différentes. Diérides grandes, antérieures à l'anneau nerveux (fig. 2, A).

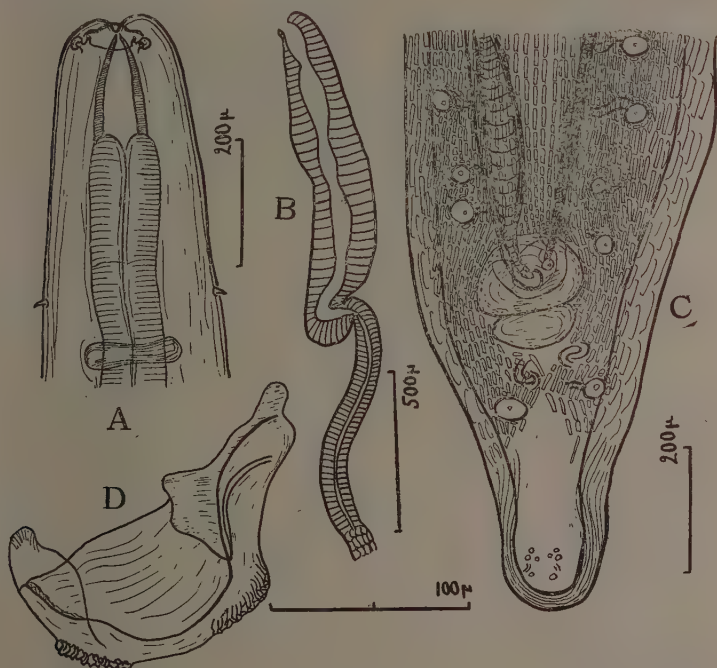


Fig. 2. — *Chitwoodspirura wehri*.

A. Extrémité antérieure; mâle; vue ventrale; B. Ovjecteur; vue latérale; C. Extrémité postérieure du mâle; vue ventrale; D. Gubernaculum; vue ventrale.

Femelle juvénile. — Corps long de 39 mm., large de 710 μ . Protorhabdion, œsophages musculaire et glandulaire longs respectivement de 150 μ , 980 μ et 4 mm. 1. Diérides, milieu de l'anneau nerveux et pore excréteur respectivement à 490 μ , 560 μ et 700 μ de l'apex. Vulve à 12 mm. 1 de l'extrémité antérieure. Vagin (fig. 2, B) dirigé postérieurement comprenant une première partie large à parois épaisses, longue de 1 mm. 05, puis un coude brusque et une partie cylindrique plus étroite longue de 8 mm. La trompe impaire, qui fait suite, garde le même diamètre et continue le même trajet en arrière sur une longueur de 2 mm. 8. Elle se divise alors en deux utérus dont l'un part en avant et l'autre en arrière. Il n'y a aucun œuf formé

dans le conduit génital. La queue longue de 380μ est conique. Les phasmides s'ouvrent symétriquement à 50μ de la pointe caudale.

Mâle. — Corps long de 27 à 29 mm., large de 620μ . Protorhabdion long de 135μ , œsophage musculaire de 920μ , œsophage glandulaire de 3 mm. 5. Diérides, anneau nerveux, et pore excréteur à 430, 510 et 640μ de l'apex. Queue longue de 450μ avec ailes caudales épaisses et surface ventrale aplatie et couverte de l'ornementation cuticulaire habituelle aux espèces des genres voisins (fig. 2, C). Cloaque s'ouvrant entre deux surfaces semi-circulaires lisses; quatre paires de papilles précloacales pédonculées (une des papilles droites est atrophiée sur notre spécimen type) et une papille impaire au-dessus du cloaque. Papilles post-cloacales comprenant deux grosses paires pédonculées (dont l'antérieure retournée vers l'axe ventral), quatre petites paires sessiles et les phasmides vers l'extrémité de la queue. Gubernaculum plus large que haut ($170\mu \times 90\mu$) (fig. 2, D). Spicules très inégaux. Le droit long de 1 mm., large de 60μ ; le gauche long de 3 mm. 9 (3 mm. 5 seulement chez le deuxième spécimen), fin, mais ailé dans toute sa partie distale.

DISCUSSION

Selon la nomenclature de CHITWOOD et WEHR (1934), notre espèce appartient incontestablement à la famille des *Spiruridae*. La dentition buccale évoque certains *Spirurinae* tels que *Mastophorus*, mais la présence de lèvres ventrale et dorsale très fortement développées est incompatible avec les *Spirurinae* et doit faire placer le parasite parmi les *Habronematinæ*. Les trois genres les plus proches sont :

Draschia Chitwood et Wehr 1934 qui n'a pas de dents et dont les pseudo-lèvres sont fortement concaves.

Parabronema Baylis 1921 comprend une espèce parasite de Primates *P. bonnei* (THIEL 1925), mais il n'y a pas de denticulation labiale et la tête est ornée d'écussons appliqués sur la cuticule.

Odontospirura Wehr 1933 (= *Vaznema* Freitas et Lent 1947) (*)

(*) Un Spiruride parasite de *Rhea americana* a été décrit en 1889 sous le nom de *Spiroptera alata* Zschokke 1889. Le nom étant préemployé, l'espèce est devenue *Spirura zschokkei* Railliet et Henry 1911.

FREITAS et LENT (1947) retrouvent une espèce qui a une seule aile latérale et non deux ailes comme l'indiquait ZSCHOKKE, mais les spécimens types n'ont pas pu être retrouvés, et il est très probable que la description originale comporte quelques erreurs. Nous pensons donc que FREITAS et LENT ont raison d'assimiler leur espèce à celle de ZSCHOKKE. Les auteurs ayant créé un genre nouveau, l'espèce est devenue le *Vaznema zschokkei*.

Malheureusement, les auteurs brésiliens n'ont pas eu connaissance d'un travail antérieur de WEHR (1933) qui avait décrit la même espèce sous le nom de *Odontospirura cetiopenis*. Les descriptions de WEHR et de FREITAS et LENT coïncident parfaitement bien, et le genre *Vaznema* Freitas et Lent est donc synonyme d'*Odontospirura*.

Nous pensons donc, en conclusion, que le parasite doit être désigné sous le nom de : *Odontospirura alata* (ZSCHOKKE 1889) nov. comb. avec pour synonymes : *Spiroptera alata* Zschokke 1889, nec Rudolphi 1918.

Spirura zschokkei Railliet et Henry 1911.

Odontospirura cetiopenis Wehr 1933.

Vaznema zschokkei (RAILLIET et HENRY 1911) Freitas et Lent 1947.

ressemble plus à notre espèce par ce fait qu'il y a deux lèvres et deux pseudo-lèvres dentées, mais le genre reste très différent : bouche quadrangulaire, protorhabdion très réduit, une seule aile latérale, spicules longs et subégaux, parasites d'Oiseaux.

Notre espèce représente donc le type d'un genre nouveau que nous dédions, sous le nom de *Chitwoodspirura wehri* n. gen., n. sp., aux deux helminthologistes qui ont établi la systématique actuelle des *Habronematinae*.

La définition du genre pourrait être :

Chitwoodspirura : *Spiruridae*, *Habronematinae*. — Tête formée par deux lèvres (ventrale et dorsale) et deux pseudo-lèvres qui entrent en contact tout le long de leur bord antérieur pour former le plafond de la cavité buccale. Au-dessous du bord antérieur des pseudo-lèvres se trouve une forte denticulation. Cycle externe formé de huit papilles insérées sur l'angle des lèvres. Protorhabdion bien développé, non comprimé latéralement. Diérides antérieures à l'anneau nerveux. Ailes latérales absentes. Vulve dans la moitié antérieure du corps. Mâle avec spicules inégaux et gubernaculum bien développé. Espèce type : *Chitwoodspirura wehri*, parasite de Primates.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Un lot de *Spirurides*, récoltés dans l'estomac d'un gorille à Brazzaville, comprenait deux espèces distinctes.

L'une est assimilée au *Protospirura muricola* Geddoelst 1916, parasite de rongeurs, déjà signalé chez de nombreux Primates.

L'autre est un *Habronematinae* nouveau, que nous décrivons sous le nom de *Chitwoodspirura wehri* n. gen., n. sp. Le genre morphologiquement le plus proche, *Odontospirura* Wehr 1933, est parasite d'Oiseaux et se distingue par une bouche quadrangulaire de structure différente, des spicules remarquablement longs et fins et l'existence d'une aile latérale.

Le genre *Vaznema* Freitas et Lent 1947 est mis en synonymie du genre *Odontospirura* Wehr 1933 et l'espèce type devient *Odontospirura alata* (ZSCHOKKE 1889) nov. comb.

La spécificité parasitaire des helminthes de ce groupe n'est généralement pas tout à fait stricte, et il est très vraisemblable que les deux espèces : *P. muricola* et *C. wehri* pourraient évoluer chez l'homme si celui-ci ingérait l'Arthropode hôte intermédiaire.

BIBLIOGRAPHIE

- BAYLIS (H. A.). — A new genus of Nematodes parasitic in Elephants. *Parasit.*, 1921, 13, 57-66.
BAYLIS (H. A.). — On a collection of Nematodes from Nigerian Mammals (chiefly Rodents). *Parasit.*, 1928, 20, 280-304.

- CHITWOOD (B. G.) et WEHR (E. E.). — The value of cephalic structures as characters in nematode classification, with special reference to the superfamily *Spiruroidea*. *Zeitsch. f. Parasit.*, 1934, Bd. 7, 3 Heft, 273-335, 1 pl.
- DOLLFUS (R. Ph.) et CHABAUD (A. G.). — Cinq espèces de Nématodes chez un Atèle (*Ateles ater* G. Cuvier 1923) mort à la Ménagerie du Muséum. *Arch. Muséum Nat. Hist. Nat.*, 1955, 7^e série, 3, 27-40.
- FOSTER (A. O.) et JOHNSON (C. M.). — A preliminary note on the identity, life-cycle, and pathogenicity of an important nematode parasite of captive monkeys. *Amer. J. of Trop. Med.*, 1939, 29, 265-272, pl. 3.
- FREITAS (J. F. TEIXEIRA) et LENT (H.). — *Spiruroidea* parasitos de « Rheiformes » (*Nematoda*). *Mem. Inst. Osw. Cruz.*, 1947, 45, 743-760, pl. 10.
- WEHR (E. E.). — A new Nematode from the Rhea. *Proc. U. S. Nat. Mus.*, 1933, 82, 1-5.

INTÉRÊT DES TRANSFUSIONS GLOBULAIRES ROUGES AUX ANTILLES ET, EN GÉNÉRAL, EN PATHOLOGIE TROPICALE

Par ÉTIENNE MONTESTRUC et ROBERT BERDONNEAU (*)

Dans un pays comme la Martinique et, en général, dans les régions tropicales, où les anémies de toute nature sont fréquentes (nous avons déjà noté sur plusieurs milliers d'individus que le taux moyen de globules rouges n'atteint pas 4.000.000 par millimètre cube et que le taux d'hémoglobine arrive à peine à 80 0/0) mais où, surtout, l'anémie parasitaire intestinale se présente souvent de façon alarmante, la transfusion des globules rouges sédimentés devrait être un problème de préoccupation majeure des médecins.

C'est ainsi que, depuis quelque temps, le service de l'Hôpital Albert-Clarac procède à des transfusions de plus en plus nombreuses de globules rouges sédimentés.

Cette question des globules rouges sédimentés a fait l'objet en France des travaux de J. DAUSSET et P. CAZAL et nous voudrions insister sur les avantages des transfusions globulaires et surtout sur ses indications majeures en pathologie tropicale.

(*) Séance du 9 mai 1956.

PRÉPARATION DES GLOBULES ROUGES DÉPLASMATISÉS

Plusieurs procédés permettent de séparer le plasma des éléments figurés du sang. Chacun a ses avantages et ses inconvénients.

a) *Globules rouges grossièrement déplasmatisés.*

Sédimentation. — Le sang doit être conservé (à la température de $+4^{\circ}$) suffisamment longtemps pour qu'il y ait, dans le flacon un volume assez important de plasma. Quatre à cinq jours suffisent généralement pour obtenir, avec 350 cm³ de sang recueilli sur solution A. C. D., 150 à 200 cm³ de plasma.

Le plasma est recueilli aseptiquement dans un flacon dans lequel le vide a été fait, congelé à -25° et les globules rouges sont conservés dans leur flacon.

Cette méthode — que nous utilisons — est très simple. La lenteur n'est pas un inconvénient, car il existe toujours ou presque toujours au moment de la demande, dans notre réserve de sang conservé, des flacons pouvant convenir.

Le seul inconvénient de la méthode est que les hématies n'étant pas suffisamment tassées, il en résulte d'une part une perte assez sensible de plasma et d'autre part, les hématies baignent encore dans une quantité non négligeable de plasma. Mais ce dernier inconvénient est réduit par la possibilité d'aspirer à la seringue le plus de plasma possible avec quelques hématies, qui est ensuite rejeté.

Enfin, cette méthode, outre sa simplicité, présente le grand avantage de manipulations réduites au minimum, donc un danger très minime de souillures.

Centrifugation. — La centrifugation avec des centrifugeuses à godets où le sang est centrifugé dans le flacon lui-même à 2.500 tours/minute pendant 40 minutes, n'altère pas les hématies et on obtient instantanément la séparation du plasma et des globules. Cette méthode présente un avantage certain sur la sédimentation et nous envisageons de l'appliquer dans un proche avenir, si les demandes de plasma congelé et en hématies déplasmatisées augmentaient dans de fortes proportions.

Globules rouges lavés. — Mais qu'il s'agisse de globules rouges sédimentés ou de globules rouges centrifugés, le terme de globules rouges déplasmatisés ne peut s'appliquer rigoureusement qu'aux globules lavés, c'est-à-dire, des globules rouges qui, après centrifugation, ont été remis trois fois en suspension dans de l'eau physiologique pour

les débarrasser entièrement de leur plasma. Cette méthode est de très peu d'intérêt, puisque les globules lavés ne sont utilisés que dans le cas d'une maladie fort rare : l'hémoglobininurie nocturne paroxystique (nous n'en avons jamais vu à la Martinique).

AVANTAGES DES TRANSFUSIONS GLOBULAIRES

Ainsi que l'ont déjà souligné CAZAL et d'autres auteurs, les avantages des transfusions globulaires sont multiples, d'ordre technique et financier :

Pour le malade. — Les sujets anémiques ont trop de plasma et pas assez de globules rouges (volémie normale ou légèrement abaissée, hématocrite très bas et protéinémie à peu près normale). Si on transfuse à ces sujets du sang total, on leur donne un volume de plasma dont ils n'ont que faire et qui encombre leur circulation. Les risques de surcharge circulatoire sont donc infiniment moindres, ce qui est particulièrement important chez les cardiaques et les rénaux et il est possible, sous le même volume transfusé, d'administrer une quantité double de globules. En même temps, si elle était insuffisante, la volémie est restaurée par la masse de globules rouges injectés et de même, si la protéinémie est basse, elle augmente à la suite du déplacement de l'eau circulante par la masse globulaire injectée.

Pour le Centre de Transfusion. — Le plasma est ainsi récupéré et le Centre bénéficie de deux flacons (l'un de plasma, l'autre de globules rouges) au lieu d'un seul. Il peut donc assurer plus de transfusions avec moins de donneurs.

Pour les donneurs. — Effet psychologique indiscutable chez les donneurs qui savent que leur don de sang n'aura pas été inutile, puisque plasma ou globules sont toujours récupérés.

TECHNIQUE D'UTILISATION DES GLOBULES ROUGES SÉDIMENTÉS

Le rythme des demandes de globules rouges sédimentés nous permet toujours de laisser reposer le sang prélevé suffisamment longtemps pour que ces globules rouges soient imbibés de plasma au minimum. C'est donc une masse globulaire de 250 à 300 cm³ par flacon pouvant être utilisée.

Ce volume globulaire peut d'ailleurs être augmenté si on le juge nécessaire, mais il faut, dans ce cas, ralentir la transfusion.

On utilise pour la transfusion des globules rouges sédimentés les mêmes dispositifs que pour le sang ; le débit est seulement un peu plus lent.

INCIDENTS ET COMPLICATIONS POST-TRANSFUSIONNELS

Ce sont les mêmes qui peuvent survenir qu'avec l'utilisation du sang total.

Cependant les manifestations allergiques, d'après CAZAL, qui paraissent dues aux protéines plasmatiques, sont moins fréquentes.

Toujours d'après CAZAL, les réactions pyrogénétiques sont plus fréquentes ; mais ne le sont qu'apparemment, qu'avec le sang total, car, en réalité, on injecte deux fois plus de globules rouges. Ces réactions paraissent dues aux manipulations nécessaires à la préparation des globules.

Il ne nous en a jamais été signalé, peut-être parce que, en ce qui nous concerne, ces manipulations sont réduites au minimum, quitte à perdre un peu de plasma et avoir des hématies un peu plus imbibées de ce plasma.

INTÉRÊT ET INDICATION DES GLOBULES ROUGES SÉDIMENTÉS

Si, souvent, le sang total constitue la seule thérapeutique efficace, il existe de nombreux cas où l'utilisation du ou des produits de fractionnement est susceptible d'agir électivement sur telle ou telle déficience, sans que pour cela interviennent les autres composants du sang.

D'importants travaux actuels sont effectués pour isoler du sang, les séparer et les purifier de nombreuses substances susceptibles d'une action thérapeutique bien définie.

Certes, si la préparation des globules rouges sédimentés ne constitue qu'une fragmentation grossière, les indications thérapeutiques des transfusions globulaires sont *infiniment plus importantes en pathologie tropicale qu'en pathologie des pays tempérés*.

En effet, et nous insistons à nouveau sur ce point, les transfusions globulaires sont indiquées chaque fois où l'organisme receveur *manque de globules et de globules seuls*, c'est-à-dire dans les anémies à volémie normale ou subnormale, avec un hématoците très bas et une protéinémie subnormale. Or, c'est *exactement ce qui se passe dans les anémies parasitaires sévères si fréquentes en Martinique et dans les pays tropicaux*.

Autres indications majeures : l'anémie ferriprive assez peu rare chez le nourrisson qui, venant au monde sous les tropiques avec une réserve hépatique martiale peu importante, a vite épuisé cette réserve. Nous avons remarqué combien il était difficile, par la suite, de remonter cette anémie ferriprive, lorsqu'elle a été négligée dans le très jeune âge.

Les *anémies aplastiques*, plus fréquentes sous les tropiques qu'en pays tempérés ne peuvent être traitées, malgré que le résultat ne soit pas définitif par la transfusion globulaire.

Indications moyennes : les *anémies post-hémorragiques* ou les *anémies hémorragiques chroniques*, en dehors de toute période hémorragique aiguë (à rapprocher des anémies parasitaires).

Les *anémies des leucoses*, affections semble-t-il plus fréquentes sous les tropiques. Dans ces cas, les transfusions globulaires associées à d'autres traitements (hormones, antibiotiques) permettent un ralentissement parfois considérable de l'évolution.

Les *anémies hémolytiques* sont également une bonne indication des transfusions globulaires et, en particulier, les anémies provenant de la *drépanocytose-maladie*.

Indications mineures : les anémies du type Biermer et certaines anémies secondaires infectieuses ou carencielles.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

La préparation de globules rouges déplasmatisés est simple et présente des avantages pour les malades, pour le centre et les donneurs.

Les indications des transfusions globulaires sont beaucoup plus nombreuses et plus impératives sous les tropiques que dans les pays tempérés, les anémies parasitaires étant beaucoup plus fréquentes et représentant le type même de l'affection pour lesquelles les transfusions globulaires sont indispensables : volémie normale ou légèrement abaissée, hématocrite bas, protéinémie subnormale.

Les incidents et complications transfusionnelles sont les mêmes que ceux pouvant survenir avec le sang.

Il existe par ailleurs d'autres indications majeures de ces transfusions.

*Institut Pasteur de la Martinique,
Centre de Transfusion Sanguine.*

BIBLIOGRAPHIE

- BINDER (M. L.) et coll. — *Am. Journ. Med. Soc.*, juillet 1944, 1, 208.
 GOACHET (G. G.). — *Thèse Paris*, 1952.
 GAGNARD (J. P.). — *Thèse Paris*, 1952.
 CAZAL (P.). — *Gaz. méd. Franç.*, août 1952, 59, 15, 903-915.
 DAUSSET (J.). — *Presse Méd.*, 2 avril 1952, 60, 22, 476.
 LOVELOCK (J. E.). — *Lancet*, 21 juin 1952, 262, 6721, 1238-1239.
 ALT (H. S.). — *Journ. Am. Med. Ass.*, 12 juin 1943, 122, 7, 417-419.
 CAZAL (P.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 16, 789.
 LOUBET (R.). — *Transf. Sang. et Act. Hémat.*, 1954, Masson, 210-216.
 REVOL (L.) et coll. — *Transf. Sang. et Act. Hémat.*, 1954, 217-221.

MÉMOIRES

A PROPOS DE QUELQUES CAS
DE RÉACTIONS NERVEUSES TARDIVES
OBSERVÉES CHEZ DES NOURRISSONS
APRÈS VACCINATION ANTIAMARILE (17 D)

Par RENÉ PANTHIER (*)

En 1942, J. P. Fox, LENNETTE et coll. (1) rapportaient, dans une étude importante et très documentée, avoir observé près de 200 réactions nerveuses tardives, nettement caractérisées, survenues après la vaccination antiamarile (souche 17 D) de 55.000 personnes. Ces auteurs démontraient que sur les quatre lots de vaccins utilisés, et qui provenaient de subsouches différentes, trois présentaient une « variation » responsable de ces réactions.

En 1943, Fox et PENNA (2), poursuivant cette étude sur le singe *M. rhesus*, montraient que ces « variations » pouvaient s'observer aussi bien après un faible nombre de passages de la souche d'origine et se caractériser par l'apparition d'un neurotropisme assez marqué (souche N.Y. 104 provoquant 30 0/0 d'encéphalites sur le *M. rhesus* inoculé par voie intracérébrale) qu'après un nombre important de passages et se manifester par une baisse progressive du pouvoir antigénique alors qu'apparaissait un certain neurotropisme (souche 17 DD High).

La commission de l'U.N.R.R.A. (3) qui rédigea en 1945 la liste des conditions minima requises pour la préparation du vaccin anti-amaril, souche 17 D de la Fondation Rockefeller, a tenu largement compte de ces publications, en préconisant la création de lots de semence (seed-lots) contrôlés qui devaient servir pour la préparation du vaccin. Cependant il n'entraîna pas dans les attributions de cette commission de préciser le mode d'alimentation des Centres de fabrication en tels seed-lots (comme ce fut fait par exemple pour le B.C.G.). Cette lacune (qui nous causa un très grand embarras) nous a permis de constater l'apparition de la « variation » d'une sous-souche 17 D s'accompagnant de quelques réactions nerveuses tardives, constatées exclusivement sur des nourrissons, après vaccination. Nous pensons que la variation que nous avons observée est du type 17 DD High mais elle serait apparue après un nombre faible de passages comme

(*) Séance du 13 juin 1956.

dans le cas de la N.Y. 104. Le manque de singes *M. rhesus* ne nous a pas permis de rechercher le neurotropisme de la souche par inoculation intracérébrale à cet animal. Toute cette étude sera donc uniquement conduite d'après les réponses de la souris suisse inoculée par voie intracérébrale. Nous essaierons aussi de dégager les rapports éventuels entre cette modification du virus 17 D et les réactions nerveuses tardives ; à la lumière des faits dégagés, nous discuterons de l'opportunité de la pratique de la vaccination anti-marielle chez les très jeunes enfants.

*
* *

En 1952, travaillant avec notre collègue J.-C. LEVADITI qui dirigeait alors le Service de la Fièvre Jaune et auquel nous avons succédé peu après, nous avons observé chez des nourrissons quelques cas de réactions méningoencéphalitiques, toutes du même type, survenues de 10 à 13 jours après la vaccination et que nous avons rattachées à celle-ci. Nous n'insisterons pas sur le détail de ces réactions rapportées par STUART (4) dans les comptes rendus du Colloque de l'O.M.S. à Kampala (nous en avons communiqué le résumé au docteur LÉPINE qui l'adressa au docteur STUART) (*).

Notons cependant qu'après cette publication, d'autres réactions survenues également sur des nourrissons furent rapportées en Angleterre (5, 6, 7, 8, 9) et au Portugal (10).

Nous précisons tout de suite que l'étude présente n'est valable que pour notre laboratoire et ne préjuge en rien de l'origine des réactions nerveuses tardives observées par d'autres auteurs avec du vaccin préparé dans d'autres laboratoires.

Depuis 1952 donc, nous avons poursuivi d'une part le dépistage, d'autre part l'étude de ces réactions.

a) Le dépistage était réalisé en priant les vaccinés de nous signaler toute réaction susceptible d'apparaître pendant au moins les trois semaines qui suivent la vaccination avec recommandation particulièrement nette pour les enfants surtout très jeunes.

Comme le Centre de l'Institut Pasteur vaccine environ 20.000 personnes par an (12), nous avons donc sous surveillance constamment, au moins 1.000 personnes de tout âge (ce qui représente à peu près la clientèle d'un médecin de ville). C'est dire que l'on pouvait nous signaler comme réaction due au vaccin tout incident ou toute maladie

(*) Dans deux cas nous avons pu vérifier que les mères des nourrissons avaient été antérieurement vaccinées contre la fièvre jaune. Les nourrissons avaient sans doute déjà perdu l'immunité transmise par la mère. Ce point est important car SMITHBURN (11) estime qu'il vaut mieux ne pas vacciner les nourrissons tant qu'ils ont encore des anticorps héréditaires, mais si on risque ce genre de réaction quand l'immunité héréditaire a disparu, quand doit-on pratiquer cette vaccination ? Ne vaut-il pas mieux attendre l'âge d'un an ?

que peut observer normalement un médecin de ville dans sa clientèle. Ceci était le seul moyen pour nous de distinguer entre les coïncidences et les réactions réellement imputables au vaccin (*). Seule la répétition de ces réactions avec le même tableau clinique et les mêmes troubles humoraux nous a permis de les individualiser, car nous ne nions pas les coïncidences (**).

Ce dépistage systématique nous a permis par ailleurs de séparer les réactions allergiques dues aux protéines embryonnaires, les réactions générales précoces dues au virus (études que nous communiquerons ultérieurement avec R. A. HUSSON) et les quelques réactions nerveuses tardives que nous voulons étudier aujourd'hui.

b) *L'étude elle-même* de ces réactions et de leurs causes éventuelles fut d'autant plus facilement entreprise que le Centre de vaccination est rattaché au laboratoire de production.

Nous classerons les faits tels qu'ils nous sont apparus, c'est-à-dire en trois temps, d'après les causes possibles de ces réactions nerveuses tardives.

1^o Réaction nerveuse tardive après injection d'une dose minime de virus.

2^o Réaction nerveuse tardive après injection de virus présentant une « variation ».

3^o Réaction nerveuse très tardive sans rapport direct apparent avec la vaccination.

I. — Réaction nerveuse tardive après injection d'une dose minime de virus.

Il faut un très grand hasard pour obtenir l'injection d'une dose limite infectante, nous pensons cependant avoir observé ce fait accidentellement. Cette observation pour nous est capitale, non seulement du fait de sa rareté, mais aussi parce qu'il s'agissait de la première réaction nerveuse tardive observée, sûrement imputable à l'acte vaccinal, et c'est dès lors que nous avons recherché systématiquement ce type de réactions.

Il s'agissait d'un enfant de 4 semaines, B... Alain, amené par sa

(*) Nous remercions M. le professeur MOLLARET de tous les conseils qu'il a bien voulu nous donner.

(**) Nous rappellerons seulement qu'au cours des quelques mois écoulés nous avons observé dans les milieux médicaux (ce qui restreint encore le champ d'observation) trois accidents qui auraient pu être rattachés à la vaccination si celle-ci avait été pratiquée. Il s'agit de deux morts subites, une chez un adulte et l'autre chez un nourrisson, et d'une méningite tuberculeuse survenue chez un enfant, au cours des 15 jours qui suivirent la date primitivement prévue de la vaccination. Or celle-ci pour des raisons diverses avait été différée dans chaque cas.

mère inquiète de le faire vacciner. Elle supplia le médecin vaccinateur de n'injecter qu'une « petite dose ». Celui-ci, comme l'enquête nous l'a appris par la suite, se laissa fléchir et piqua l'enfant avec une aiguille (montée sur seringue) trempée seulement au préalable dans la suspension vaccinale. Le 11^e jour après cette injection, l'enfant commençait une série de crises convulsives qui durèrent 48 heures. La guérison survint rapidement sans séquelles. Nous avons pu obtenir du sang prélevé le 13^e jour et constaté qu'aucun anticorps n'était encore décelable par test de séro-protection (*) (25 DL 50 0/0). L'étude du vaccin lui-même qui avait servi à cette vaccination ne révélait sur la souris rien d'anormal.

EXPÉRIMENTATION

Or il nous semble que certains points de cette observation sont explicables par une expérience antérieure de FOX et PENNA (2). Ceux-ci inoculèrent avec des doses variables de vaccin des singes *M. rhesus* par voie sous-cutanée. Leurs constatations (tableau IV de leur communication) sont résumées dans le tableau I que nous leur empruntons en en modifiant un peu la présentation.

C'est ce tableau que nous allons étudier.

a) *L'inoculation au singe de grande quantité* de virus par voie sous-cutanée, provoque un phénomène en apparence paradoxal : d'une part virémie transitoire ou non décelable, d'autre part faible quantité d'anticorps sanguins résiduels le 50^e jour.

Au-delà d'une certaine quantité de virus (dose de saturation) tout semble se passer comme si le virus était absorbé immédiatement dans l'organisme, détruit rapidement *in situ* et, si les anticorps apparaissent rapidement à la suite de cette agression fugace, leur taux ne persistera pas à un niveau élevé.

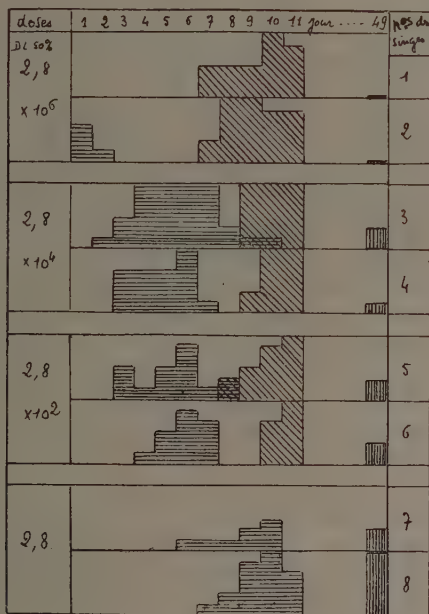
L'incubation est donc nulle, le développement du virus nul ou très faible (peut-être par saturation des corps récepteurs des cellules sensibles). Ainsi serait réalisée une agression assez massive mais très limitée dans le temps et sans grande réaction de la part de l'organisme.

En pratique de vaccination nous avons noté, que si nous utilisons du vaccin très riche en virus, lorsqu'une réaction nous est signalée, elle est de faible intensité mais précoce, apparaissant le soir même ou le lendemain de la vaccination ; autant que l'on puisse juger de

(*) Tous les tests de séro-protection sont faits par inoculation intracérébrale à la souris suisse de virus de Dakar conservé à l'état lyophilisé à basse température.

l'intensité de la réponse en anticorps chez l'homme (celle-ci étant très variable suivant les individus), il nous est apparu que la quantité d'anticorps constatée trois semaines après la vaccination pratiquée dans ces conditions était assez faible.

b) *L'inoculation de doses moyennes de virus sur le singe par voie*



Inoculation par voie sous-cutanée de doses variables de 17D au *M. Rhesus* (d'après Fox et Penna)

■ virémie ▨ anticorps ▮ anticorps
(test de sensibilité) (élévation du complément)

Tableau I

sous-cutanée, donne des résultats constants, analogues à ceux que l'on observe en vaccination humaine courante, incubation silencieuse, virémie remplacée par des anticorps sanguins, taux moyen des anticorps résiduels assez constant.

c) *Par contre l'inoculation de doses très faibles au singe provoque une augmentation sensible du temps d'incubation (ce qu'avait déjà observé BAUER (13) avec la souche Asibi). Le 11^e jour, date d'apparition habituelle des réactions nerveuses tardives que nous avons vues,*

la virémie est au maximum et aucun anticorps sanguin n'est encore décelable.

Il semble que l'enfant B... Alain ait réagi à l'inoculation d'une très faible dose comme les *M. rhesus* de l'expérience de FOX et PENNA (2). Les premiers troubles apparurent le 11^e jour et, le 13^e jour, aucun anticorps sanguin n'était encore décelé.

DISCUSSION

Il nous semble que dans ce cas particulier, comme d'ailleurs dans les autres cas de réactions nerveuses du 11^e ou 12^e jour dont nous parlerons plus loin, on peut invoquer plus la neurosensibilité du nourrisson que le neurotropisme du vaccin. Voici par comparaison une réaction due au neurotropisme d'une souche, consécutive à une vaccination au vaccin de Dakar; il s'agit d'un adulte hospitalisé quelques jours à l'hôpital Pasteur (docteur RENÉ MARTIN). Le vacciné présentait d'abord une réaction précoce du 4^e au 6^e jour après la vaccination (virémie) puis une réaction nerveuse tardive du 11^e au 15^e jour. Du sérum prélevé le 18^e jour montrait la présence d'anticorps sanguins en quantité notable (100 DL 50 O/O). Dans ce cas, donc contrairement à celui de B... Alain, des anticorps sanguins étaient certainement apparus dans le temps normal après la virémie et existaient lors de la localisation nerveuse. Le neurotropisme de la souche peut donc être invoqué.

Rappelons d'ailleurs qu'en 1936 le médecin-général SOREL (14) signalait déjà ces réactions doubles donnant l'impression de récurrence avec le vaccin de SELLARDS et LAIGRET, donc déjà avec la souche de Dakar.

Il nous semble, dans le cas de B... Alain, que l'allongement du temps d'incubation a permis au virus une fusée cérébrale à la période à laquelle ces localisations se voient le plus souvent (11^e jour), cette fusée vers les centres nerveux ayant été facilitée par l'absence d'anticorps sanguins d'une part et par le jeune âge du sujet, d'autre part. Rappelons qu'en 1936 M. THEILER et WHITMAN (15) estimaient déjà « qu'un grand nombre de faits permettent de croire que la barrière hématoencéphalitique des jeunes animaux est plus perméable à certains agents que celle des adultes ».

Ces mêmes auteurs ont d'ailleurs observé qu'en additionnant tous les facteurs que nous venons de détailler, jeunes individus, inoculation de très faibles doses, virus neurotrope, ils provoquaient plus facilement des réactions méningoencéphalitiques sur le *M. rhesus* inoculé par voie sous-cutanée.

II. — Inoculation d'une quantité normale de vaccin subsouche présentant une « variation ».

a) *Exposé des réactions.*

La réaction nerveuse tardive de B... Alain, nous a incité à rechercher si d'autres incidents de même type avaient pu se produire : nous avons découvert deux réactions du même ordre : R... Jean-Yves, 6 mois et P... Francis, 5 semaines et n'avons pas pensé, à ce moment-là, que la qualité du vaccin pouvait être mise en cause en raison du faible pourcentage de nourrissons atteints (à l'époque nous vaccinions chaque année 70 nourrissons de 0 à 3 mois et 640 de 3 mois à 1 an) et de l'absence de toute réaction de ce type au-dessus de l'âge d'un an. Nous pensions qu'il pouvait s'agir soit d'une coïncidence, opinion exprimée par ailleurs par ROODYN (16), soit d'une sensibilité particulière de certains nourrissons, ce qui est d'ailleurs vrai, mais sans doute en partie seulement. Par prudence, cependant, nous avons changé d'ampoule de seed-lot en surveillant particulièrement les lots de vaccin. Après 6 mois sans incident, nous fûmes averti qu'une enfant de 3 mois T... Christine était hospitalisée à l'hôpital des Enfants Malades (professeur LAMY) pour hyperthermie survenue 10 jours après une vaccination. L'enfant aurait présenté avant son hospitalisation quelques mouvements cloniques discrets et fugaces. Une ponction lombaire pratiquée ramena un liquide céphalo-rachidien clair et contenant 152 éléments (lympho 86 0/0, albumine 0,32, sucre 0,52). La température revint à la normale en 6 jours et la guérison suivit sans séquelles.

Deux tests de séro-protection ont pu être faits. L'un 16 jours après la vaccination ne montrait qu'une quantité minime d'anticorps (protection incomplète contre 25 DL 50 0/0). Le second, par contre, le 27^e jour montrait une protection totale contre 100 DL 50 0/0.

Le tableau clinique était semblable aux deux cas cités plus haut et semblable également à celui qu'avait présenté B... Alain. Cependant la dose totale de vaccin avait été inoculée.

A la suite de cet incident, nous avons réexaminé avec soin les titrages du lot de vaccin incriminé, quoique, comme dans les autres cas, de nombreux autres nourrissons, même plus jeunes, aient été vaccinés avec le même lot sans aucun incident.

Nous avons alors remarqué des irrégularités dans la réponse des souris à l'inoculation intracérébrale du virus aux dilutions progressivement croissantes, irrégularités que nous étudierons plus loin en détail ; mais surtout, en reprenant les lots de vaccin qui avaient

provoqué les autres incidents du même type chez des nourrissons, nous avons retrouvé ces mêmes anomalies. Nous allons maintenant tenter de décrire cette « variation » et de dégager au moins une cause de son apparition éventuelle.

b) *Étude du virus.*

1° *Technique de préparation du vaccin.* — Nous avons signalé au début de cet exposé les difficultés que nous a suscitées le fait que la Commission de l'U.N.R.R.A. n'a pu prévoir la distribution d'ampoules de semence aux laboratoires de fabrication du vaccin. En 1952, nous n'avions à notre disposition, comme seed-lot, que quelques ampoules de vaccin R. 1802 mis obligeamment à la disposition de notre prédécesseur le docteur G. J. STEFANOPOULO par le Wellcome Institute de Londres. Pour assurer la préparation du vaccin, il était nécessaire d'effectuer des passages à partir de ces ampoules et le non-neurotropisme de ce virus (étant donné le manque de singes) était vérifié par inoculation intracérébrale au cobaye (17). Nous savions que ces conditions de travail étaient précaires, mais devions nous en contenter. La technique de production elle-même était assez voisine de celle que préconisent HARGETT, BURRUSS et DONOVAN (18) avec cependant la différence suivante : le vaccin étant lyophilisé dès sa préparation, sans stockage intermédiaire à -60° , nous ne calculions donc pas le titre du vaccin non lyophilisé. Les contrôles d'antigénicité faits sur les vaccinés étaient satisfaisants, les titres de vaccin (DL 50 0/0) étaient toujours supérieurs à ceux qu'exige la Commission de l'U.N.R.R.A.

2° *Anomalies.* — Aucun des trois cas mentionnés dans ce chapitre n'était survenu lors du premier passage des ampoules R. 1802. En examinant comparativement les résultats successifs des passages, nous observions que les subsouches donnaient un titre inférieur à celui du passage précédent. Parallèlement, la réponse des souris devenait plus irrégulière, le maximum de ces irrégularités était observé sur les lots avec lesquels on avait constaté les réactions. Ces anomalies étaient les suivantes :

1° Irrégularité dans la mortalité des souris.

a) pour une dilution identique même faible (10^{-3}) certaines souris mouraient le 8^e ou 9^e jour, d'autres très tardivement, 15^e ou 20^e jour, d'autres enfin ne présentaient aucun symptôme morbide ;

b) pour des dilutions différentes la mortalité restait irrégulière et non progressivement décroissante à mesure que les dilutions étaient plus élevées.

2° On constatait un allongement très marqué de la durée des para-

lysies avant que survienne la mort de l'animal et ceci avec toutes les dilutions de virus.

Courbe de virulence. — Pour tenter de représenter graphiquement ces anomalies, nous avons recherché la courbe de virulence proposée par SVEN GARD (19) et dans laquelle est indiquée en ordonnée la valeur $\frac{1}{T}$, T étant le temps moyen de survie des souris pour une même dilution, en abscisse les dilutions pratiquées pour le titrage.

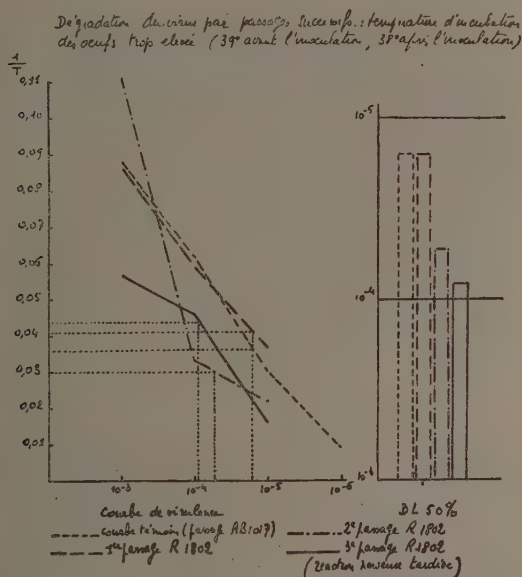


Tableau II.

Les irrégularités constatées par titrage sur souris se manifestent par des irrégularités dans la courbe (*). Nous donnons comme exemple (tableau II) trois courbes de trois lots de vaccin, subsouches d'une ampoule R. 1802. Seul un lot provoqua une réaction méningo-encéphalitique : on voit nettement l'irrégularité de sa courbe de virulence. Rappelons que tous les lots qui donnèrent de mêmes incidents dessinent une courbe de virulence aussi irrégulière.

(*) La valeur $\frac{1}{T}$ est une valeur moyenne qui ne peut représenter ni la disparité très grande des résultats pour une même dilution, ni la durée de la paralysie de la souris. Cependant la lecture de ces résultats ne donne pas l'impression visuelle saisissante de la lecture des cartes où sont consignés journellement les résultats des souris.

Nous avons systématiquement, depuis lors, établi la courbe de virulence pour tous les lots de vaccin frais ou sec. Ainsi, nous avons été frappé de la constance pour le virus 17 D de la valeur du point $\frac{I}{T}$ par rapport à la DL 50 0/0. La courbe est sensiblement rectiligne pour la portion située aux environs à la DL 50 0/0, et le point exact de la DL 50 0/0 de cette courbe correspond à une valeur $\frac{I}{T}$ qui se

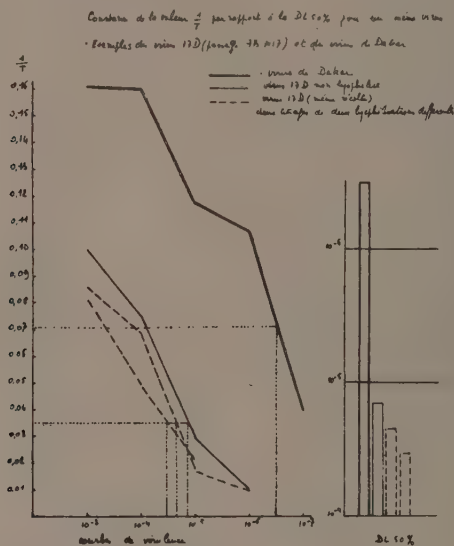


Tableau III.

trouve toujours entre 0,035 et 0,040 (*). Le temps de survie moyen des souris pour le point DL 50 0/0 serait donc compris entre 25 et 28 jours. Comme 50 0/0 des souris meurent à ce point précis, la survie des souris qui succomberont à l'inoculation est donc de 12,5 à 14 jours, ce qui se révèle exact en pratique (tableau III).

Nous avons essayé d'établir la courbe de virulence avec du virus de Dakar et la valeur $\frac{I}{T}$ correspondant à la DL 50 0/0 était de 0,07.

(*) Ces résultats ont été constatés à partir de la souche AB 1017. Le vaccin obtenu à partir de la souche R. 1802 et de ses sous-souches était de qualité beaucoup plus variable : le point $\frac{I}{T}$ pour la valeur DL 50 0/0 était lui-même variable (tableau II).

En opérant le même raisonnement que plus haut, la survie des souris pour DL 50 0/0 serait de 7 jours, ce qui est vrai aussi en pratique. Cette valeur $\frac{1}{7}$ par rapport à la DL 50 0/0 doit permettre de caractériser une certaine « dureté » d'une souche pour la souris inoculée par voie intracérébrale.

Nous constatons donc ces anomalies et une baisse progressive du titre du vaccin par passages successifs, mais leur cause nous échappait entièrement.

Nous avons pu alors obtenir par l'intermédiaire de l'O.M.S. des ampoules de seed-lot secondaire AB 1017 préparé le 14 septembre 1950 au laboratoire des Montagnes Rocheuses à Hamilton (Montana), qui nous ont obligeamment été adressées par le docteur WORKMAN, chef de Laboratoire de Contrôles Biologiques de Bethesda.

Les résultats des titrages des lots de vaccin obtenus avec ces ampoules étaient remarquablement constants, par rapport à ceux que nous avions antérieurement, les courbes de virulence parfaitement régulières et depuis, nous n'avons plus constaté de réactions secondaires nerveuses du type décrit dans ce chapitre (nous vaccinons aussi beaucoup moins de nourrissons depuis décembre 1954, date à laquelle le Ministère de la France d'Outre-Mer permit aux nourrissons de moins de six mois de se rendre en Afrique noire française sans avoir subi la vaccination antiyamarié).

Pour tenter de comprendre les modifications apparues dans les subsouches, nous complétions peu à peu les moyens de contrôle du vaccin, d'abord titrage du vaccin frais et des lots de vaccin sec, puis réinoculation systématique de toutes les souris qui avaient survécu à l'inoculation, avec 200 DL 50 0/0 de virus de Dakar, cette réinoculation était pratiquée le 30^e jour comme l'a conseillé Fox (20). Nous avons ainsi un autre point de titrage, la *dose infectante minima* (D.I.M.), qui nous renseignait sur la quantité de virus qui ne tuait pas la souris, mais l'immunisait encore contre une réinoculation.

Pour chaque lot de vaccin, nous avons donc quatre points différents dont la valeur comparative nous renseignait un peu sur l'état de dispersion de la virulence des particules et sur leur résistance à la lyophilisation : D.I.M. et DL 50 0/0 pour le vaccin frais et pour le vaccin sec.

Nous avons en mémoire en effet un fait observé au cours d'essais d'isolement de virus de grippe dans les gargarismes : il est plus facile d'isoler un virus, après un séjour de 1 mois à — 25°, du gargarisme. Nous avons pensé, à l'époque, que pouvait intervenir une sélection dans les particules virulentes provoquée par des moyens physiques (21). Nous pensons donc qu'une suspension virulente homogène ne doit pas être extrêmement sensible aux agents physiques

donc à la lyophilisation. L'examen d'un lot de vaccin récemment préparé a confirmé cette hypothèse (tableau IV et expérience I, tableau VI).

Nous avons été surpris en septembre 1955 de constater que les résultats obtenus à partir des ampoules AB 1017 devenaient un peu irréguliers quoique rien n'ait été modifié dans la technique de prépa-

Dégradation du virus «vélé» par la lyophilisation.

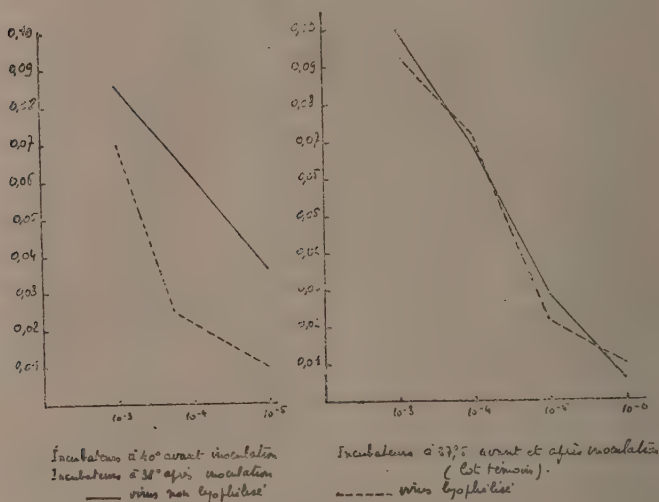


Tableau IV.

ration du vaccin (tableau V) (*). Pensant qu'une faute avait pu se produire pendant la période des vacances dans la conservation du seed-lot secondaire à -60° , nous avons immédiatement redemandé des ampoules de semence au docteur WORKMAN. Ces ampoules nous ont été adressées dès que possible par le docteur KNERR de Philadelphie, que nous remercions ici, mais entre temps nous avons préparé deux lots. L'un en doublant la dose de virus inoculé à l'œuf, ce qui n'entraîne pas de meilleur résultat (ce qui indique bien que la *qualité* du virus de la semence intervient plus que sa *quantité*). L'autre pour lequel une faute technique fut relevée nous donna l'explication qui nous manquait. L'un des incubateurs (**) (sur quatre) resta par

(*) Nous abandonnions régulièrement la fabrication en mai chaque année (nous avions remarqué alors une chute du titre du vaccin préparé) et nous reprenions la fabrication en septembre.

(**) Incubateur du type Hearson.

suite d'un dérèglement au voisinage de 40° pendant la période d'incubation des œufs avant l'inoculation.

Ce lot fut divisé en deux parties et la portion B préparée par moitié avec les œufs venant de cet incubateur se révéla inutilisable (courbe I,

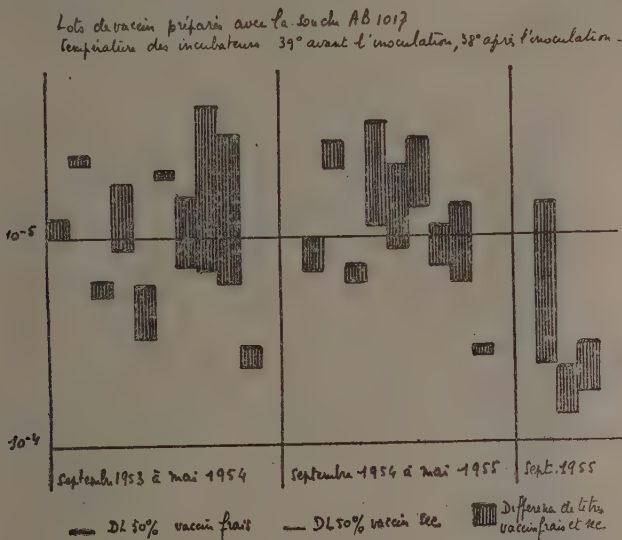


Tableau V.

tableau IV et expérience I, tableau VI). L'irrégularité du vaccin (*) obtenu était flagrante, chute considérable après lyophilisation, irrégularité de la courbe de virulence et surtout, phénomène que nous n'avions plus vu depuis longtemps, irrégularités des réponses des souris inoculées en vue des titrages, irrégularités décrites plus haut pour les lots qui avaient produit les méningoencéphalites.

Pensant qu'une modification dans la dispersion des particules virulentes peut s'observer dès que l'on s'éloigne de l'optimum de multiplication du virus, dès la réception des nouvelles ampoules de semence nous avons fait varier systématiquement la température des œufs avant et après inoculation. Les résultats sont consignés dans le tableau VI; il est évident que la température de 37°5 est la température optima comme il ressort déjà d'une expérience antérieure de Fox et LAEMMERT (22), mais nous avons été surpris de voir l'importance apparente de la température d'incubation avant l'inoculation, donc de l'état des embryons lors de l'inoculation. D'une part,

(*) Ce vaccin naturellement n'a pas été utilisé.

ceci est sans doute l'explication des mauvais résultats observés dès que la température ambiante est élevée (chute du titre dès le mois de mai), c'est également sans doute l'explication de la chute progressive du virus par passage successif observé en 1952-1953 (tableau II). Nous commettons, depuis toujours, l'erreur d'incuber les œufs à 39° avant de les inoculer et de maintenir la température des œufs embryonnés à 38° après l'inoculation.

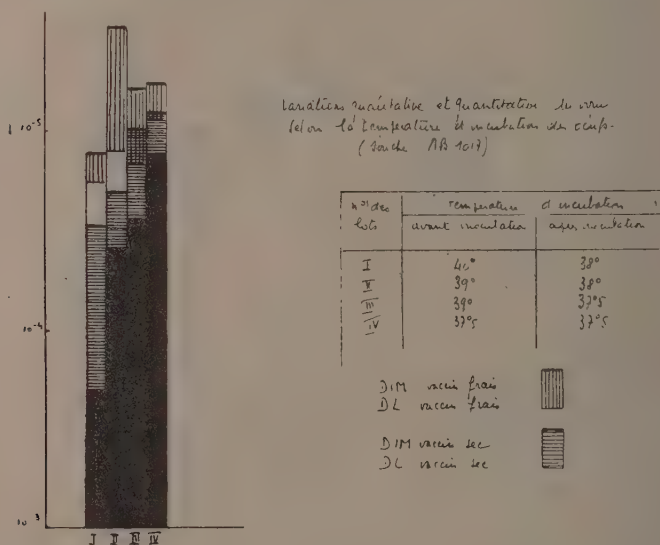


Tableau VI.

Un point cependant paraît remarquable, c'est que le premier passage des ampoules R. 1802 n'était pas affecté par cette technique incorrecte, pas plus que le passage des ampoules AB 1017 jusqu'en septembre 1955. Une modification a dû intervenir à cette date dans la qualité du virus contenu dans ces ampoules de semence puisqu'il fallut se rapprocher de l'optimum de culture (37°5) pour obtenir à nouveau de bons résultats (*).

(*) Nous pensons qu'il y a là un moyen de surveillance extrêmement simple de la valeur des seed-lots secondaires non desséchés, comme le AB 1017. Pendant la période qui suit leur préparation nous avons vérifié involontairement que de telles ampoules de semence donnent de bons résultats même quand on s'éloigne des conditions optima de culture du virus. Cette « marge de sécurité » se rétrécira à mesure que la valeur de ce seed-lot baissera, soit par vieillissement, soit par conservation défectueuse. On peut mesurer cette marge de sécurité en faisant varier les conditions de culture du virus, on pourrait ainsi connaître à tout moment la valeur non quantitative mais qualitative de telles ampoules de semence.

Nous pensons donc que la dégradation progressive observée au cours des passages des ampoules R. 1802 fut due à ce que la culture du virus n'était pas réalisée à la température optima. Les modifications provoquées dans la dispersion des particules virulentes s'accroissaient au cours des passages successifs.

DISCUSSION

Il y a concordance indiscutable entre la « variation » de la subsouche et la constatation de ces cas de réactions nerveuses tardives. Pourquoi dans ces conditions constater les mêmes symptômes que lors de l'inoculation d'une dose minime de virus et pourquoi aussi très peu de cas ont-ils été observés? Nous pensons que la réponse à ces questions peut être donnée par la lecture des cartes où sont consignées les observations journalières des souris inoculées pour les titrages.

Dans le cas de titrage de subsouche présentant une variation, l'irrégularité de la réponse des souris est telle qu'à des concentrations de virus très supérieures à la DL 50 0/0, les résultats obtenus peuvent être analogues à ceux que l'on constate à la suite de l'inoculation de concentration très inférieure à la DL 50 0/0. En fait donc, la réponse de l'animal à une inoculation importante *peut* être semblable à celle que l'on voit avec une dose limite infectante. La réponse à la deuxième question découle en fait de la première réponse : la variabilité des phénomènes pathologiques observés sur la souris montre que dans un certain pourcentage de cas seulement, le virus présente soit une activité normale, soit une activité accrue (souris paralysées le 7^e jour) soit un retard considérable dans la mortalité. En clinique humaine, les chances de répartition des particules doivent être similaires ; donc les effets des injections de vaccin aussi dissemblables dans leurs résultats : mais il faut certainement invoquer en plus le facteur jeune âge du nourrisson pour que ces réactions nerveuses apparaissent. Cette variabilité explique sans doute aussi la diminution de la valeur antigénique constatée avec ces mêmes souches et ceci pour les mêmes raisons.

III. — Réactions nerveuses très tardives et leurs rapports éventuels avec la vaccination.

Nous avons démontré plus haut que les coïncidences ne sont pas rares. Nous devons rapporter maintenant trois cas de réactions nerveuses très tardives vraisemblablement dues à une autre origine que

le virus (mais nous ne pouvons le démontrer, pas plus que nous ne pouvons démontrer que la vaccination n'est pas en cause).

Nous les séparons des précédents cas car elles en diffèrent nettement par certains points, en particulier : en plus de l'apparition très tardive des premiers symptômes (18^e au 26^e jour), présence habituelle d'anticorps sanguins au moment des troubles nerveux et surtout poussée secondaire très forte et très rapide des anticorps dès l'apparition des troubles nerveux.

Une de ces réactions fut observée en 1952. D... Anne-Marie, de race noire, âgée de 6 mois présenta 18 jours après une vaccination une hémiparésie transitoire avec méningoencéphalite localisée décelée à l'électroencéphalogramme. Un test de séroprotection pratiqué le 20^e jour montrait déjà la présence d'anticorps en quantité notable (plus de 100 DL 50 0/0). Le lot de vaccin utilisé présentait les « variations » décrites plus haut.

Une deuxième réaction de ce type fut observée en 1954 (dans celle-ci le vaccin n'est presque sûrement pas la cause directe de la réaction méningoencéphalitique). B... Françoise, âgée de 4 mois vivant dans une région (Bamako) où 7 cas d'encéphalites de nature indéterminée furent constatés sur des enfants non vaccinés, présenta des symptômes nerveux (une crise convulsive) 26 jours après une vaccination anti-marielle (17 D). Un test de séroprotection pratiqué le 29^e jour montre une protection complète contre 250 DL 50 0/0, et un second test pratiqué le 33^e jour montre que le taux des anticorps est passé à 2.500 DL 50 0/0. Le vaccin utilisé dérive de la souche AB 1017 et ne présente aucune « variation ».

Le troisième cas enfin est survenu en 1955 sur un enfant de 10 mois, D... Jean-Michel qui présenta des signes méningés nets 24 jours après une vaccination faite dans notre Centre. La ponction lombaire montre une modification notable du liquide céphalo-rachidien. Un test de séroprotection pratiqué le 30^e jour montre la présence d'anticorps quoique en faible quantité (retard de la mortalité de souris inoculées avec 100 DL 50 0/0). Un second test fait le 60^e jour montre une quantité notable d'anticorps (plus de 100 DL 50 0/0). Cet enfant vivait dans une région (Lorraine) où une épidémie de poliomyélite sévissait, cependant les recherches entreprises dans ce sens (docteur LÉPINE) restèrent négatives. On ne put malheureusement effectuer de recherches concernant la chorioméningite lymphocytaire.

Dans ce cas encore, le vaccin utilisé dérive de la souche AB 1017 et ne présente en apparence rien d'anormal.

Dans ces trois cas quel rôle étiologique peut avoir le virus injecté? On ne peut évidemment répondre. Cependant même, ce qui est vraisemblable, si le virus n'est pas en cause, par quel mécanisme

expliquer la montée subite et importante des anticorps sanguins? Malgré la présence d'anticorps à cette période post-vaccinale tardive, le virus, au moins chez le sujet jeune, ne persiste-t-il pas à l'état latent?

Nous avons voulu présenter ces trois derniers cas non pour leur donner même un début d'explication, mais pour indiquer les problèmes posés par leur constatation.

CONCLUSION

En conclusion, dans une étude portant sur 7 cas de réactions nerveuses, détectées sur une population de plus de 100.000 vaccinés, nous constatons que seuls les nourrissons de moins d'un an ont présenté de tels troubles.

Un de ces cas peut être rattaché à l'inoculation d'une dose limite infectante de virus.

Trois cas (heureusement aussi bénins que le précédent) peuvent être expliqués par une « variation » d'une sousouche analogue à celle déjà signalée par Fox et ses collaborateurs. L'étude d'une telle « variation » est entreprise sur les souris blanches inoculées par voie intracérébrale.

Trois cas enfin de réactions nerveuses très tardives ne sont sans doute pas à rattacher directement à l'injection vaccinale. Les modifications sérologiques importantes consécutives donnent cependant à penser que le virus persistait dans l'organisme lors de l'apparition de ces troubles.

Le seul fait que des enfants de moins de 1 an aient présenté de tels troubles prouve que le nourrisson réagit d'une façon fort différente de celle de l'adulte à l'injection de vaccin anti-marijuana : il semble souhaitable, en dehors d'impératifs épidémiologiques particuliers, de ne pratiquer cette vaccination qu'après cet âge.

D'autre part, il y aurait avantage à compléter les recommandations de la Commission de l'U.N.R.R.A. de 1945 par la création d'un organisme de préparation d'ampoules de semence contrôlées (seed-lot secondaire) utilisées seulement pendant leur période d'activité optima. Cet organisme pourrait alimenter sur leur demande, les Centres de préparation de vaccin, en particulier ceux qui sont démunis des moyens de contrôle (singe *M. rhesus*) recommandés par la Commission de l'U.N.R.R.A.

Service de la Fièvre Jaune, Institut Pasteur.

BIBLIOGRAPHIE

1. FOX (J.-P.), LENNETTE (E.-H.), CAIO MANSO et SOUSA AGUIAR (J.-R.). — *Am. J. Hyg.*, 1942, **36**, 117-142.
2. FOX (J.-P.) et PENNA (H.-A.). — *Am. J. Hyg.*, 1943, **38**, 152-172.
3. U.N.R.R.A. — *Bulletin d'Information Epidémiologique*, 1945, **1**, 365-370.
4. STUART (G.). — *African Seminar on Yellow Fever*, 1954, 152.
5. HEWGILL SMITH (J.). — *British Med. J.*, 1954, 852.
6. HAAS (L.). — *British Med. J.*, 1954, 992-993.
7. LESLIE (G.) et SCOTT. — *British Med. J.*, 1954, 1108.
8. BEET (E.-A.). — *British Med. J.*, 1955, 226-227.
9. THOMSON (W.-O.). — *British Med. J.*, 1955, 182-183.
10. DE CASTRO FREIRE (L.). — *Rev. Portug. Ped. e Puer.*, 1955, 65-71.
11. SMITHBURN (K.-C.). — *Organisation Mondiale de la Santé. Série des Monographies*, 1956, **30**, 11-27.
12. LEVADITI (J.-C.). — *Presse Médicale*, 1951, **77**, 1625-1627.
13. BAUER (J.-H.). — *Amer. J. of Hyg.*, 1931, **5**, 337-353.
14. SOREL. — *Bull. Off. Intern. Hyg. Publ.*, 1936, **28**, 59-98.
15. THEILER (M.) et WHITMAN (L.). — *Bull. Off. Intern. Hyg. Publ.*, 1936, **27**, 1342-1347.
16. ROODYN (L.). — *British Med. J.*, 1954, 1226.
17. STEFANOPOULO (G. J.) et DUVOLON (S.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1947, **40**, 285-294.
18. HARGETT (M.-V.), BURRUSS (H.-W.) et DONOVAN (A.). — *Publ Health Rep.*, 1943, **58**, 505-512.
19. SVEN GARD. — *J. Exp. Med.*, 1940, **72**, 69-77.
20. FOX (J.-P.). — *J. Exp. Med.*, 1943, **77**, 507-520.
21. PANTHIER (R.), CATEIGNE (G.) et HANNOUN (Cl.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 1472.
22. FOX (J.-P.) et LAEMMERT JR. (H. W.). — *Amer. J. of Hyg.*, 1947, **46** 21-40.

LES FORMES SURAIGÜES DE L'AMIBIASE HÉPATIQUE EN INDOCHINE (**)

Leurs aspects cliniques, anatomiques et bactériologiques
(à propos de 37 observations).

PAR MAURICE F. ANDRÉ (*)

L'Amibiase colo-hépatique a de tout temps occupé une place de choix parmi les grandes endémies du Sud-Est asiatique. Dysenteries et atteintes hépatiques y sont d'observation courante, en particulier

(*) Séance du 9 mai 1956.

(**) Nous avons préféré conserver à ces formes la dénomination de « suraiguës », consacrée par l'usage. Leur caractère constant d'ulcéro-nécrose diffuse

en saison chaude. L'abcès tropical du foie en constitue la manifestation chirurgicale la mieux connue. Leur pronostic est devenu néanmoins généralement favorable et les traitements amœbicides classiques complétés éventuellement par l'acte chirurgical de drainage parviennent maintenant à les dominer à peu près constamment.

A côté d'elles viennent se placer des évolutions infiniment plus rares qui vont *surprendre* par leur caractère d'exceptionnelle gravité. L'issue fatale en est presque constamment la résultante, au terme de processus où on a peine à reconnaître l'action de l'amibe. Il est convenu d'attribuer ces formes à l'*Amibiase suraiguë*.

L'anéantissement par l'amibe au cours d'une brève phase pathologique constitue, à n'en pas douter, un des sommets les plus dramatiques de la pathologie tropicale. Sir ROGERS, en décrivant aux Indes en 1922 l'hépatite *nécrosante diffuse*, lui donnait déjà le nom bien évocateur de *Fulminating Abscess*. Il n'en reste pas moins que malgré leurs aspects spectaculaires ces formes sont encore mal connues, du fait même sans doute de leur rareté (le Professeur RIVOALEN, d'Hanoï, nous précisait récemment qu'il n'en avait vu qu'un seul cas indiscutable). Or il nous a été donné d'en observer 9-cas en Cochinchine, dans des circonstances il est vrai assez particulières. De plus, une longue enquête dans les formations chirurgicales du Corps Expéditionnaire Français en Indochine (juillet 1949 à juillet 1955) nous a permis d'en réunir 28 nouveaux cas. Cette importante série (37 cas) a représenté 9 0/0 des manifestations chirurgicales de l'amibiase colo-hépatique observées en Indochine ces six dernières années. La mortalité y a atteint le chiffre de 86,5 0/0 alors que dans les formes collectées classiques elle se situait aux environs de 7,3 0/0. C'est dire si les survivants en ont été rares.

C'est sur cette importante documentation que nous basons ce travail. Elle va nous permettre d'apporter quelques précisions sur ces évolutions encore confuses et d'éclairer certains aspects extrêmes de la pathologie amibienne d'Asie.

Nous ne considérons toutefois ici que les formes ayant eu en com-

et extensive leur confère une entité indiscutable, les opposant essentiellement aux suppurations collectées classiques de moindre gravité. La durée de la maladie n'a qu'une importance relative en soi. Elle peut aller de la brève phase pathologique du « *Fulminating Abscess* » qui tue en un septénaire aux longues évolutions où la mort ne survient qu'au 7 ou 8^e septénaire.

Néanmoins, nous pensons que le terme de « Formes malignes » leur conviendrait mieux. On pourrait en effet les définir comme les formes de la maladie amibienne où aucun processus tissulaire de défense ne vient arrêter la marche extensive de l'ulcéro-nécrose — tant au niveau du parenchyme hépatique que du cadre colique — et les opposer aux « Formes bénignes », aboutissant, grâce à l'édification de barrières de défense fibro-conjonctives, aux abcès collectés du foie et aux ulcérations coliques d'observation habituelle.

mun l'atteinte hépatique (formes hépatiques, formes hépato-coliques), réservant pour un travail ultérieur les formes coliques pures qui ne sont d'ailleurs pas comprises dans les chiffres et les statistiques que nous venons de citer. Bien que relevant également de l'agression amibienne suraiguë, leur aspect mono-viscéral extra-hépatique paraît leur conférer une relative entité.

Définition.

Les éléments qui définissent l'Amibiase hépatique ou hépato-colique suraiguë nous ont paru pouvoir s'établir ainsi :

— *Cliniquement*, la gravité exceptionnelle des atteintes viscérales tant sur le pôle hépatique que sur le pôle colique : suppurations hépatiques qui tuent presque inexorablement, atteintes coliques où les hémorragies intestinales massives et les perforations entraînent à peu près constamment la mort.

— *Anatomiquement*, les lésions considérables d'ulcéro-nécrose hépatique ou colique, véritables gangrènes polyviscérales, détruisant massivement par des processus extensifs de vastes territoires hépatiques ou de longs segments iléo-coliques.

— *Étiologiquement*, la pauvreté des preuves, le laboratoire restant presque toujours muet et l'amibe elle-même ne daignant pas toujours objectiver sa présence.

Les aspects cliniques.

S'imposant presque toujours dès le début par un caractère d'exceptionnelle gravité, l'agression amibienne peut évoluer sous deux formes également redoutables, suivant que l'atteinte suraiguë paraîtra se limiter au parenchyme hépatique ou ravagera simultanément la glande hépatique et les côlons. Nous allons donc considérer successivement :

L'Amibiase suraiguë hépatique.

L'Amibiase suraiguë hépato-colique

réservant un court paragraphe à certaines formes miliaires hépatiques ne faisant pas leurs preuves.

I. — L'AMIBÍASE SURAIGÜE HÉPATIQUE (A. S. H.)

Nous en avons relevé 12 cas. Tous sont morts.

L'atteinte suraiguë a porté ici presque entièrement sur le foie, l'atteinte colique ne se révélant que dans un syndrome dysentérique

généralement mineur précédant de peu ou accompagnant la maladie. L'amibe a été retrouvée dans les côlons dans 75 0/0 des cas.

En pratique, deux modes évolutifs ont été observés : soit suppurations hépatiques évoluant immédiatement avec la gravité exceptionnelle qui caractérise le *Fulminating Abscess*, soit suppurations à début apparemment banal ne dévoilant que tardivement leur réelle nature. Les tableaux cliniques qui vont entraîner l'issue fatale pourront donc apparaître au début très différents :

— Les uns s'imposeront par une gravité inaccoutumée immédiate et tueront en un ou deux septénaires. Ce seront les *Fulminating* et apparentés.

— Les autres ne révéleront la « malignité » de l'atteinte hépatique qu'au cours d'une évolution parfois fort longue (3 à 8 septénaires).

A) *Les évolutions graves d'emblée « Fulminating » et apparentés.*

L'atteinte hépatique se déclenche ici spectaculairement. Hyperthermie à 39°-41° ne décrochant pas, douleurs violentes, parfois du type infarctus, en zone thoracique ou épigastrique avec dyspnée pouvant aller jusqu'à simuler l'asthme aigu. Hépatomégalie souvent considérable. Perturbation des constantes biologiques, leucocytose atteignant 40.000 et plus (106.000 dans une observation), polynucléose aux environs de 85-90, V. S. H. par contre inconstante et pouvant rester paradoxalement basse (5-10 dans 2 observations). État toxoinfectieux sévère traduisant la haute gravité de la maladie. Anxiété, angoisse du malade qui perçoit l'extrême danger où il se trouve avant le médecin bien souvent.

La palpation de l'hypocondre ou de l'épigastre réveillera parfois d'atroces douleurs. La contracture sous-hépatique est fréquente. L'abdomen est généralement météorisé, en particulier au niveau du cadre colique.

Enfin on peut observer parfois dans les premiers jours de la maladie des taches purpuriques.

La radiographie et surtout la radioscopie, quand elle peut être pratiquée, montreront des couples surélevées, parfois déformées, toujours *immobiles*. Dans les localisations des dômes, des réactions pleuro-parenchymateuses pourront s'observer.

La mort pourra être très rapide. C'est le véritable *Fulminating*.

Obs. I. — Un mois de séjour. Amibiase colique de première atteinte. Intervention au 6^e jour d'une hépatite suppurée de haute gravité clinique. Vaste foyer d'ulcéro-nécrose réalisant la destruction du 1/3 externe du lobe droit. La cavité hépatique, du volume du poing, est encombrée de débris de sphacèle qu'on enlève à la curette. Décès au 7^e jour.

Mais l'évolution pourra être plus longue et s'étaler sur deux septénaires, sinon davantage. Néanmoins, malgré toutes les thérapeutiques engagées, aucune rémission ne se produira. *Il semble bien que les lésions qui se constituent à l'origine de la maladie soient très tôt irréversibles.*

Dans la série que nous avons recueillie, à côté d'évolutions suraiguës « authentiques » où l'extrême gravité immédiate et le caractère hautement toxique « spontané » de l'agression permettent l'identification avec le *Fulminating*, il en est d'autres où la malignité de l'atteinte ne paraît pas s'être imposée aux premières heures de la maladie. Elle n'y a apparu qu'au cours de certains traitements institués à la phase médicale (A. C. T. H., iodiques solubles). Il semble bien qu'il y ait lieu d'admettre que dans ces cas ces traitements ont pu être en *partie* et *indirectement* responsables d'une sorte de « déviation » vers la malignité, en raison soit de leurs dangers classiques en cas de suppuration inéconnue (A. C. T. H.), soit d'actions secondaires allergiques éventuelles contre-indiquant formellement leur utilisation dans la thérapeutique de l'amibiase hépatique aiguë (iodiques solubles).

Obs. II. — Syndrome brutal d'asthme aigu, type grande pneumopathie ou péricardite. Inventaire pratiquement négatif. Signale un passé d'asthme juvénile. A. C. T. H. Mais c'est un amibien récent, et il a une température à 40°. Aggravation immédiate considérable. 5 jours plus tard, on intervient devant une situation devenue fort grave. « Melon » épigastrique dur, tendu, très douloureux. Etat médiocre. Œdème des membres inférieurs... Nécrose gangréneuse du lobe gauche dans sa presque totalité. Décès au 14^e jour... 7 foyers d'ulcéro-nécrose répartis sur les deux lobes...

Obs. IV. — Syndrome d'amibiase colique confirmée (amibes ++), se compliquant au 5^e jour d'une symptomatologie aiguë d'abcédation hépatique. *Iogol* + *Terramycine*. C'est le désastre. Malgré la chute thermique à 37° le 14^e jour, l'aggravation est inquiétante. Décès le 17^e jour, inopérable. A l'autopsie, 14 foyers d'ulcéro-nécrose répartis sur les deux lobes signant l'atteinte suraiguë.

B) Les évolutions à début apparemment banal.

La « malignité » n'apparaîtra ici que plus tardivement encore et les évolutions pourront être parfois fort longues (56 jours dans un cas). Comme précédemment, l'action médicale ne parvient pas à dominer une symptomatologie qui s'aggrave sans cesse, amenant à rechercher une solution chirurgicale soit précoce, vers le 10^e jour, soit plus tardive, au cours des 3^e ou 4^e septénaires. Certains même succomberont inopérables.

L'acte opératoire ne peut que constater des lésions d'ulcéro-nécrose

extensive en nombre parfois considérable. Il ne saurait amener la guérison, les lésions ne laissant aucun espoir et apparaissant pratiquement au-dessus de toutes ressources.

L'analyse des fiches de traitement montre que 4 de ces malades ont été traités à l'émétine, mais que celle-ci n'a été instituée que très tardivement (3 cas) ou administrée de façon discontinue (1 cas). Par ailleurs, deux de ces malades étaient de grands éthyliques avérés, l'un d'eux présentant même des crises aiguës de *delirium tremens* au cours de son hospitalisation.

Nous retrouvons à trois reprises des traitements aux iodiques. L'un de ces malades succombera au 56^e jour.

Obs. XII. — Opéré au 16^e jour d'une hépatite suppurée traitée depuis le début aux iodiques solubles (4 g. *pro die*). Deux abcès lobe droit (1.500 cm³ de pus stérile). Amibiase cutanée sur brèche d'hépatotomie au 29^e jour. Réintervention. Un troisième abcès du volume d'une mangue est trouvé. Caractères d'ulcéro-nécrose extensive francs. Les iodiques sont poursuivis *per os* et en pansements locaux, associés à des injections péri-focales de Néoriodine. Au 35^e jour, l'aspect du cratère hépato-pariétal témoigne de l'extension des processus ulcéro-gangréneux. On arrête les iodiques et on les remplace par l'émétine... Amélioration passagère, mais le malade finit par succomber le 56^e jour, les processus d'ulcéro-nécrose ayant rongé la plus grande partie du lobe droit...

Dans ces formes où l'atteinte suraiguë se limite au parenchyme hépatique, le côlon paraît assister silencieux au drame. Un iléus paralytique s'installe généralement assez précocement, du fait sans doute de l'apport toxique des escarres hépatiques ouvertes en plein péritoine. L'état reste toxi-infectieux jusqu'à la fin, les atteintes hépatiques, et rénales vont en s'aggravant sans cesse. Le décès survient plus ou moins rapidement en pleine urémie terminale, avec œdèmes et effondrement myocardique, au cours d'une ascension thermique en flèche atteignant 42°, pouls devenu incomptable et imperceptible... la toxémie au stade ultime.

II. — L'AMIBIASE SURAIGÜE HÉPATO-COLIQUE (A. S. H. C.)

Nous en avons relevé 20 cas. 4 d'entre eux survièrent.

Dans cette forme, une atteinte colique de haute gravité va précéder, accompagner ou suivre la symptomatologie hépatique. La maladie sera toujours bipolaire. L'évolution, d'une haute gravité, pourra revêtir les aspects divers qu'on peut tenter de schématiser ainsi :

— La symptomatologie initiale est à prédominance hépatique, les lésions coliques ne se révélant que tardivement par des perforations ou des hémorragies intestinales massives.

— L'atteinte colique domine provisoirement la scène clinique, amenant devant l'état hautement toxi-infectieux d'accompagnement au diagnostic fort légitime de « salmonellose ». L'atteinte hépatique reconnue ultérieurement infirmera ce diagnostic qu'aucun test biologique ne viendra étayer.

— Les symptomatologies d'atteinte hépatique et colique vont se superposer, s'intriquer ou se succéder, réalisant des tableaux cliniques « à bascule » traduisant l'extrême gravité de lésions polyviscérales simultanées.

L'atteinte hépatique, bien que constante, est donc l'élément le plus variable de ces tableaux cliniques. Elle peut s'affirmer violemment dès le début, rejoignant ainsi les symptomatologies initiales des formes suraiguës hépatiques pures, ou ne se manifester que tardivement, au terme d'une évolution colique qui aura jusque-là accaparé l'attention. La maladie peut évoluer en deux phases distinctes, chacun des viscères agressés extériorisant successivement sa souffrance.

Un élément de pronostic de la plus grande importance paraît devoir se dégager de ce fait clinique : les symptomatologies suraiguës hépatiques d'expression précoce, qu'elles soient associées ou non à une symptomatologie colique contemporaine d'intensité comparable, aboutissent à peu près constamment à l'issue fatale. Les constatations opératoires et nécropsiques qui y ont été faites permettent d'établir qu'elles sont généralement le fait de lésions d'ulcéro-nécrose diffuse et extensive à caractères pratiquement irréversibles et qui se révéleront ultérieurement incompatibles avec la survie. Là aussi, le sort du malade paraît bien se jouer dès les premières heures de l'agression. La phase colique ne vient que terminer une évolution déjà désespérée.

Par contre, lorsque la symptomatologie hépatique ne s'impose pas avec une violence inaccoutumée à la phase initiale de la maladie, ou quand elle n'envahit que tardivement une scène clinique que vient d'abandonner une symptomatologie colique en régression, l'évolution peut alors revêtir des aspects de gravité bien moindre. Les lésions hépatiques peuvent perdre l'aspect d'ulcéro-nécrose diffuse qui signe constamment les processus suraigus. On ne retrouve plus, à l'intervention ou à l'autopsie, des escarres, mais des *abcès vrais*, c'est-à-dire *collectés*. Le geste chirurgical de drainage, s'il est exécuté en temps opportun, peut apporter ici la guérison. Quatre observations heureuses viennent nous le démontrer. Tout semble se passer comme si l'atteinte suraiguë, après son échec sur le pôle colique, avait épuisé la plupart de ses moyens dans cette offensive. Elle s'avère incapable de renouveler cet effort, permettant ainsi au parenchyme hépatique de collecter ses lésions et d'échapper ainsi à son tour aux processus gangréneux qui le menaçaient.

Il est néanmoins à peu près certain que les lésions hépatiques,

quel que soit leur aspect, sont contemporaines des premières heures de l'agression. L'A. S. H. C., quand elle frappe, atteint simultanément les deux viscères. Les processus itératifs se groupent vraisemblablement dans une même phase pathologique de brève durée ou ne s'échelonnent que sur un très court laps de temps. Il n'est de degrés que dans l'importance proportionnelle des lésions respectives, d'où les aspects cliniques décrits ici.

L'*atteinte colique* paraît finalement bien être la *dominante* de ces formes mixtes. Elle y est constante et peut même, comme nous venons de le dire, porter seule la marque de l'atteinte suraiguë. Elle suffit généralement à entraîner l'issue fatale, même quand elle n'est que d'affirmation tardive.

Le *Météorisme abdominal* en est le premier et le principal symptôme. Il sera parfois le seul à signer la souffrance colique. Son apparition est toujours précoce. Même isolé, il doit alerter.

Il est loin d'équivaloir constamment à un iléus paralytique vrai. Un certain transit intestinal peut se poursuivre, marqué surtout par l'émission de selles dysentériques en nombre parfois considérable, dans lesquelles on retrouve habituellement un fourmillement d'amibes.

OBS. XXII. — Malgré l'émission de selles glairo-sanglantes équivalant à une incontinence, un iléus paralytique se constitue, marqué d'un impressionnant météorisme... en 4 jours, l'état est désespéré... Sphacèle du cæcum et de la moitié inférieure de l'ascendant...

Il pourra persister pendant toute la durée de la maladie, résistant à toutes les thérapeutiques symptomatiques engagées. Il évoluera vers la fin dans le sens de l'iléus paralytique total, le transit s'arrêtera, la surdistension abdominale pourra devenir monstrueuse, favorisant alors les dramatiques éclatements terminaux de viscères dont ne subsiste plus qu'une mince et fragile séreuse.

OBS. XXVI. — Le météorisme s'installe, devenant monstrueux et entraînant au 22^e jour l'éviscération du grêle par la cicatrice opératoire. A la réintervention, on constate un éclatement cæcal.

Des *hémorragies intestinales massives* peuvent apparaître homologues des hémorragies iléales typhiques. Mais, ici, c'est le côlon qui saigne. Ces colorragies se situent généralement au cours du 2^e septénaire. Elles peuvent masquer parfois la symptomatologie hépatique, en particulier dans les formes intriquées, car ces considérables ponctions veineuses dans la circulation portale vont décongestionner le foie et aboutir à minimiser, tout au moins pour un temps, l'élément algique.

Elles peuvent même suffire à entraîner l'exitus, du seul fait de

leur abondance. Un de ces malades meurt en salle d'opération, avant même le début de l'intervention, d'hémorragies coliques cataclysmiques contre lesquelles la réanimation s'avérera impuissante.

Les *péritonites généralisées* par perforations, éclatements ou sphacèles segmentaires coliques résultant des lésions de typhlo-colite ulcéro-nécrosante seront constantes à la fin de la maladie. Elles aboutissent aux grandes toxémies péritonéales et aux invincibles iléus paralytiques qui marquent les derniers jours de ces évolutions.

La mort sera parfois foudroyante, et nous retrouvons dans ces formes, sous un aspect cette fois bipolaire, l'évolution dramatique du *Fulminating*. Cette observation nous prouve qu'il existe un *Fulminating* hépato-colique :

OBS. XXI. — Intervention au 6^e jour reconnaissant deux abcès ulcéro-nécrotiques au niveau du foie. Décès le 7^e jour. Perforation cœcale en péritoine libre.

Le décès sera généralement la résultante des atteintes coliques qui termineront l'évolution entre le 2^e et le 4^e septénaire, dans une symptomatologie d'hémorragies intestinales massives ou de toxémies péritonéales témoignant de la haute gravité des processus qui ravagent le cadre colique.

Ce n'est qu'exceptionnellement que la mort pourra être la conséquence d'une suppuration hépatique restée méconnue et qui, drainée à temps, aurait peut-être été compatible avec la survie :

OBS. XXXI. — Abondantes hémorragies intestinales les 13^e et 14^e jours, en imposant pour une salmonellose. Tifomycine. La rupture d'un volumineux abcès du lobe droit au 20^e jour, avec inondation péritonéale massive par un abondant pus chocolaté, entraîne l'exitus.

car, dans ces formes où l'état hautement toxi-infectieux et la symptomatologie intestinale amènent fréquemment au diagnostic clinique de salmonellose, le plastron sous-hépatique qui extériorise l'abcès est souvent attribué à une cholécystite éberthienne.

Enfin, même convalescents, ces malades resteront extrêmement fragiles et à la merci d'imprévisibles complications. L'un d'eux va succomber brutalement au 20^e jour à un infarctus pulmonaire, alors qu'il venait de surmonter une atteinte très grave.

L'enfant lui-même n'est pas à l'abri de ces redoutables évolutions, tel ce garçonnet chinois de 5 ans que nous opérâmes à Saigon en 1955 :

OBS. XXXII. — Enfant de 5 ans nous arrivant dans un état d'extrême cachexie. Episode dysentérique un mois auparavant. Histoire clinique impossible à préciser. Volumineuse voussure du flanc droit. Colorragies

massives. L'état paraît désespéré. On intervient néanmoins sous anesthésie locale. Vaste foyer d'ulcéro-nécrose largement ouvert à la face inférieure du lobe droit en péritoine cloisonné. Aspiration de 300 cm³ de pus de mauvais aloi. Nombreuses fongosités et lambeaux sphacéliques qu'on évacue à la pince en cœur. Le cratère hépatique a les dimensions d'une grosse mangue, ce qui est considérable pour la taille et l'âge de l'enfant. Contre toute attente, l'intervention sera bien supportée, mais l'amélioration sera de courte durée et l'enfant finira par succomber peu après.

Tous les examens resteront muets. La lecture directe des lames et la culture des pus et débris de sphacèles en aérobiose et anaérobiose ne mettront en évidence ni amibes, ni germes microbiens. Deux hémocultures reviendront négatives ainsi qu'un séro-diagnostic.

La survie dans ces formes sera donc exceptionnelle. Elle implique la guérison des lésions polyviscérales. Elle est néanmoins possible, comme en témoignent quatre observations. Elle sera alors fonction de thérapeutiques efficaces et *qui auront eu le temps d'agir*. Car il est bien évident qu'en raison même de la rapidité de certaines évolutions, les minutes comptent aux premières heures de l'agression, celles où paraît se jouer la vie du malade. Les situations perdues ne se rattraperont jamais.

L'examen des thérapeutiques mises en œuvre permet d'attribuer les évolutions favorables à l'association Emétine + Chloramphénicol. L'émétine reste indiscutablement l'amœbicide de choix dans ces atteintes de haute gravité, le chloramphénicol, par son action élective sur les bactéries intestinales, le meilleur antibiotique dans la lutte contre la flore associée.

L'acte chirurgical de drainage est indispensable. Quand il est pratiqué au moment favorable, il amène à une convalescence franche et d'une stabilité remarquable. Car il semble bien que les rares malades ayant survécu à ces formes redoutables aient accédé à une guérison rapide et de bonne qualité, ne conservant même pas les séquelles de l'amibiase colique de moindre gravité.

III. — LES SUPPURATIONS MILIAIRES. LES CAS-FRONTIÈRES

Nous'en avons relevé 5 cas. Un seul survivant.

Il est généralement admis que les suppurations hépatiques miliaires relèvent d'états septicémiques ou septico-pyohémiques microbiens. Nos constatations ne semblent pas confirmer cette thèse classique.

Dans les 5 cas que nous avons étudiés, la symptomatologie clinique a été en fait analogue à celle de l'amibiase hépatique suraiguë. L'amibe y a été retrouvée à trois reprises dans les côlons, en pleine activité pathogène. Aucun germe microbien n'a révélé sa présence, ni dans les suppurations, ni dans le sang périphérique... Ajoutons que

certain auteurs ne dissocient pas dans leurs statistiques d'amibiase hépatique les micro-abcès des abcès multiples notablement plus volumineux.

D'autre part, nous rencontrons les abcès miliaires coexistant avec des formations suppurées majeures ulcéro-nécrotiques dans les comptes rendus opératoires concernant l'amibiase suraiguë hépatique. La seule différence consiste ici en l'absence des foyers majeurs d'ulcéro-nécrose, seul un semis de micro-abcès constellant le parenchyme hépatique.

L'un de ces malades va d'ailleurs guérir. Il n'était évidemment pas « chirurgical » :

OBS. XV. — Syndrome d'hépatite suraiguë non traitée. Sus-ombilicale médiane d'exploration. Pas de collection chirurgicale justifiant l'hépatotomie. Nombreux abcès miliaires répartis sur les deux lobes. Emétine + Terramycine en post-opératoire. Guérison obtenue en un mois.

Faut-il ranger ces formes dans les abcès septicémiques microbiens qui ne font pas leurs preuves, ou envisager une forme d'amibiase hépatique encore mal individualisée? Ces formes miliaires qui ne signent pas de façon formelle leur étiologie au cours de leur évolution ont au moins le mérite d'en poser le problème.

En zone d'endémicité amibienne à haut hépatotropisme, il semble bien que la présomption doive jouer en faveur de l'amibe, étant bien entendu que par « Amibe » nous considérons la souche amibienne complexe au sein de laquelle la flore associée joue sans doute bien souvent un rôle de premier plan.

Les constatations anatomiques.

Les constatations opératoires et nécropsiques révéleront les caractères d'ulcéro-nécrose diffuse, apanage constant de ces évolutions suraiguës.

Au niveau du foie. — L'aspect anatomique des lésions va être totalement différent de celui observé dans les hépatites suppurées classiques dites « collectées » (fig. 1). Ce n'est plus d'abcès qu'il va être question ici, mais d'escarres, et ce caractère anatomique évoque irrésistiblement un processus pathogénique vasculaire bien éloigné de celui généralement admis dans la pathogénie de l'abcès par embol parasitaire.

Il semble y avoir généralement, tout au moins dans les atteintes hépatiques portant la marque clinique des processus suraigus (formes hépatiques pures, formes hépato-coliques à majoration hépatique initiale) *altération*, sinon *déviatio*n de la réponse tissulaire normale

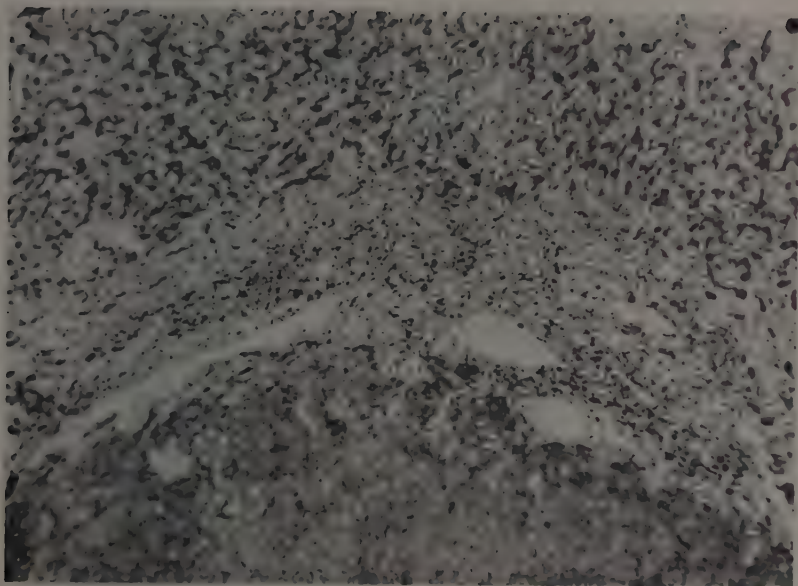


Fig. 1. — Institut Pasteur, Saigon (c : 896) : Abscès amibien du foie bien collecté. Coque fibreuse épaisse infiltrée de plasmocytes et de macrophages riches en pigment ocre. Nécrose très peu cellulaire avec auréole fibrinoïde périphérique en bordure de la coque. Pas d'amibes (Gr. 60 $\times$).



Fig. 2. — Amibiase suraiguë hépato-colique (série de Saigon).
Traitée aux iodiques solubles.

On lit sur le cliché :

a) les perforations cæco-coliques repérées par la pince de Kocher et le ciseau ; b) les colorragies et le sang poisseux intra-colique. L'appendice est indemne.

à l'agression amibienne. Au lieu d'évoluer vers la suppuration *collectée*, c'est-à-dire vers l'*Abcès* entouré d'une limitante de défense s'orientant vers la fibrose, lequel est en réalité processus anatomique de guérison, la lésion infarctoïde hépatique va prendre une marche extensive qu'il apparaît bien difficile d'arrêter. De vastes territoires de parenchyme vont être la proie de processus d'ulcéro-nécrose gangréneuse rongant la corticalité, y creusant de larges escarres en « tartines » ou en « flaques » (fig. 5), ouvrant dans le cœur même de la glande d'impressionnantes cavernes où, en lieu et place de l'habituel pus amibien classique, l'opérateur ne trouvera que débris de sphacèles et séquestres nécrosés baignant dans un liquide louche ou séro-hématique d'odeur parfois putride.

Ce ne seront plus des abcès, mais des ulcères, des escarres, des sphacèles gangréneux... Il est bien évident que la lésion représentée (fig. 5) n'a plus aucun des caractères de l'abcès tropical classique du foie. L'anatomo-pathologiste nous le confirme d'ailleurs : il n'existe pas histologiquement de barrière franche entre la lésion d'ulcéro-nécrose et le parenchyme hépatique périphérique. Bien plus, la lésion ulcéreuse revêt un aspect infarctoïde la rapprochant bien davantage de celui que réalisent certains processus vasculaires et hémorragiques (dans l'allergie par exemple) que de ceux attribués couramment à l'action cytolytique élémentaire de l'amibe.

Examen histopathologique B. 988 (L... PIERRE) (fig. 2) :

« Ce fragment montre l'existence d'une vaste zone de nécrose passant au parenchyme sans la moindre trace de limitation conjonctive. Le tracé n'est pas curviligne et régulier mais capricieux : saillies et retraits du parenchyme se succèdent sur cette bordure. Le foie lui-même est modifié dans son ensemble par une atrophie des travées qui n'apparaissent plus que comme des cordons grêles isolés entre des capillaires très fortement dilatés. Un aspect sensiblement normal ne se retrouve qu'au voisinage des espaces portes. Les capillaires s'ouvrent à plein canal dans la zone de nécrose. Celle-ci est riche en hématies à sa périphérie, en débris cellulaires à sa partie moyenne, enfin sa partie centrale a perdu toute colorabilité élective et les ombres cellulaires sont éosinophiles dans leur ensemble. Il n'a pas été vu d'amibes ou de germes microbiens » (docteur DESTOMBES) (fig. 3).

Les localisations seront exceptionnellement uniques (Obs. I). Presque toujours, les foyers de nécrose seront multiples :

OBS. II. — 7 abcès nécrotiques.

OBS. IV. — 14 foyers d'ulcéro-nécrose répartis sur les deux lobes.

OBS. VI. — 19 abcès à caractères plus ou moins ulcéro-nécrotiques constatant les deux lobes.

S'y associent fréquemment des micro-abcès de type miliaire (fig. 4) criblant le parenchyme environnant les foyers de nécrose :

OBS. X. — Le lobe droit n'est plus qu'une éponge grisâtre. Micro-abcès de la taille d'un grain de mil à celle d'une noisette constellant le lobe gauche.

OBS. XI. — Quatre volumineux abcès du lobe droit. Micro-abcès de type miliaire constellant les deux lobes.

Toutes les étapes anatomiques de transition se voient avant d'arriver aux formes miliaries pures que nous évoquions plus haut. Il suffit de retrancher les foyers majeurs :

OBS. XVI. — Une douzaine d'abcès majeurs dans les deux lobes. Constellation de micro-abcès sous-capsulaires.

OBS. XIV. — Thoracotomie. On tombe sur une zone de parenchyme nécrosé. Nombreux abcès disséminés de type miliaire.

OBS. XIII. — Abcès miliaries disséminés sur la convexité du lobe droit.

Les destructions peuvent être considérables, que réalisent les escarres intra-parenchymateuses ou périphériques rongant la corticalité :

OBS. I. — Destruction du 1/3 externe du lobe droit.

OBS. VII. — Les 2/3 de la glande sont détruits par un processus extensif.

OBS. VIII. — Le foie n'est plus qu'une éponge de pus à droite comme à gauche.

OBS. XXIII. — Deux vastes escarres « en tartines », sortes d'ulcères géants au dôme et à la convexité du lobe droit. Trois autres de même type face postérieure.

Les ruptures et les migrations d'une ou de plusieurs de ces formations sont fréquentes et précoces, inondant les séreuses voisines de sanies et de débris sphacéliques :

OBS. III. — Au 15^e jour, inondation du grand ventre par un abondant liquide séro-hématique provenant d'un vaste abcès nécrotique du lobe droit rompu. Trois autres foyers d'ulcéro-nécrose non rompus.

OBS. XXXII. — Vaste foyer d'ulcéro-nécrose largement ouvert à la face inférieure du lobe droit, en péritoine cloisonné. 300 cm³ de pus séro-hématique.

Au niveau des côlons. — Les processus ulcéro-nécrotiques portent avec prédilection sur le cæco-ascendant qui finit par être parfois méconnaissable (fig. 2) :

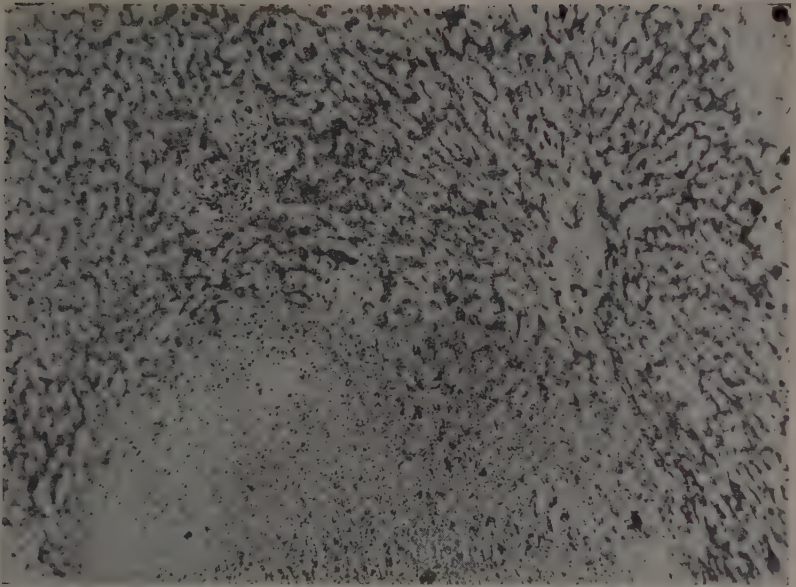


Fig. 3. — Institut Pasteur, Saigon : B. 988. Amibiase suraiguë. Escarre hépatique « en tartine ». Absence de limitation conjonctive. Parenchyme montrant des capillaires très dilatés ouverts dans l'abcès. Restes de travées dans la nécrose qui, selon les points, montre des plages à petits macrophages (zones claires) ou à polynucléaires assez nombreux.

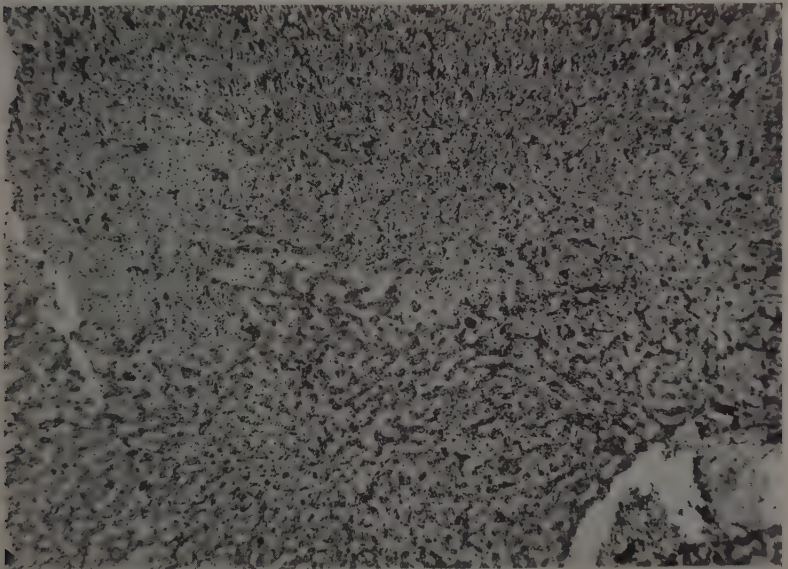


Fig. 4. — Institut Pasteur, Saigon : B. 848. Amibiase suraiguë : abcès miliaires. Absence de limitation conjonctive entre parenchyme et abcès; nombreux restes de travées en pleine nécrose. Ouverture des capillaires à plein canal dans l'abcès. Importante macrophagie kuppferienne de pigment ocre. Nécrose plus riche en débris cellulaires que dans l'abcès collecté. Absence d'amibes.



Fig. 5. — Amibiase suraiguë hépato-colique.

On voit sur ce cliché :

Foie. — Abscès ulcéro-nécrotique du lobe droit drainé per-opératoire et vaste escarre corticale *en tartine* de la convexité du lobe gauche. Le foie présentait de plus 3 autres escarres corticales du même type non visibles sur ce cliché : une au dôme du lobe droit, masquée ici par le diaphragme, deux à sa face postérieure.

Côlons. — 3 perforations du bas-fond cæcal. Noter de plus la distension des anses grêles et l'aspect fripé et sphacélique du côlon droit affaissé.

OBS. XXV. — En recherchant de près, on découvre un foyer purulent organisé dans la fosse iliaque droite, où le cæcum est pratiquement méconnaissable ainsi que son appendice. La dernière anse grêle seule permet de reconnaître le carrefour iléo-cæcal.

OBS. XXI. — Sphacèle du cæcum et de la moitié inférieure de l'ascendant qu'on se borne à extérioriser.

mais ni le transverse, ni le cadre colique ne seront épargnés,

OBS. XXVII. — A l'intervention on pénètre dès la paroi franchie dans un transverse complètement sphacélé de l'angle droit à l'angle gauche, et dont la paroi antérieure a complètement disparu, le transit se faisant entre les adhérences de colmatage. Vastes zones de sphacèle sur le reste du cadre colique.

et les lésions pourront même s'étendre parfois, comme il est classique mais exceptionnel de l'observer, sur la terminaison iléale.

OBS. XXIX. — Au 15^e jour, on constate un amœbome cæcal... Réintervention au 19^e jour : Typhlo-iléite *formidable* avec plaques de sphacèle et distension du grêle... aspect d'une typhoïde...

Il semble bien que le mécanisme des grandes hémorragies coliques soit en réalité plus complexe qu'on ne l'envisage habituellement. Elles peuvent à leur disparition, ne laisser aucune trace anatomique, faisant entrevoir la possibilité d'actions « allergiques » encore peu admises dans la maladie amibienne :

OBS. XXXIII. — Alors que l'atteinte suraiguë colique s'était accompagnée du 11^e au 15^e jour de considérables hémorragies intestinales, on ne retrouve à l'autopsie pratiquée 5 jours plus tard (au 20^e jour) aucune trace des lésions ayant entraîné ce syndrome.

Quant au péritoine, il est le rendez-vous des pus multiples hépatiques ou péricoliques, sinon des matières et des gaz issus du cadre colique gangrené. Il ne peut prétendre espérer limiter de pareilles destructions.

Les constatations du laboratoire.

Elles seront extrêmement pauvres, seule l'amibe révélant assez volontiers sa présence dans un syndrome dysentérique soit durant la maladie (18 fois) soit peu avant (3 fois) soit à la convalescence (2 fois). Une seule fois, elle sera retrouvée dans un pus hépatique à la faveur d'une amibiase cutanée sur brèche d'hépatotomie (obs. XII).

Les examens directs de pus, les cultures sur tous milieux, les hémocultures, séro-diagnostics et tests divers seront pratiquement toujours

muets. N'ont été mis en évidence qu'une Salmonelle para C en culture directe de pus et un Bacille de Whitmore dans une hémoculture heureuse au 13^e jour.

La haute gravité de ces évolutions et surtout la constance de leurs aspects bien particuliers d'ulcéro-nécrose diffuse paraissent leur conférer une entité qui les éloigne absolument des manifestations habituellement observées dans la maladie amibienne. Leur silence quasi systématique aux recherches de laboratoire ne contribue guère à éclaircir le mystère de leur étiologie et de leur mécanisme pathogénique.

Néanmoins le fait qu'elles puissent être sensibles aux thérapeutiques comportant la mise en œuvre d'un amœbicide de grande efficacité paraît confirmer le rôle important que doit y jouer la souche amibienne.

Sans doute est-ce dans la biologie même de l'amibe qu'il faut voir la cause de ces évolutions suraiguës, et dans l'action de sa flore associée la raison de ces ruptures brutales de comportement. Aussi bien l'adjonction des antibiotiques à puissante action intestinale a-t-elle permis d'obtenir des guérisons dans ces formes jusqu'ici considérées comme pratiquement toujours inexorables.

AMIBIASE CHIRURGICALE ET ALLERGIE

Du rôle de la flore microbienne associée dans les formes extrêmes de la maladie.

(A propos de constatations récentes faites au Sud-Vietnam).

Par MAURICE F. ANDRÉ (*)

Il nous a été donné, au cours de notre dernier séjour en Cochinchine, de 1953 à 1955, d'assister à deux « Faits » manifestement amibiens. Ils vinrent brutalement bouleverser la pathologie courante du Sud-Vietnam et poser l'énigme de leur signification. Leur discussion est peut-être susceptible d'éclairer d'un jour nouveau le difficile problème du mécanisme d'action de la souche amibienne pathogène dans les formes extrêmes de la maladie.

LES FAITS OBSERVÉS

1) En 1953, une véritable « explosion » de cas de la plus haute gravité tuait en moins de deux mois (juillet-août) 7 Européens à Saigon. — Deux autres succombaient avec la même symptomatologie au cours

(*) Séance du 9 mai 1956.

des mois suivants (octobre 1953-février 1954), portant ainsi à 9 le nombre des victimes. Tous présentaient à l'autopsie les lésions caractéristiques de l'Amibiase suraiguë : processus d'ulcéro-nécrose diffuse extensive, escarres gangréneuses systématisées soit sur le foie seul (formes hépatiques), soit sur le foie et les côlons (formes hépato-coliques) (1).

Ces formes redoutables n'étaient pas inconnues en Extrême-Orient, où Sir RODGERS les décrivit en 1922 sous le nom d'Hépatite nécrosante diffuse, Fulminating Abscess. Mais elles étaient jusque-là considérées comme exceptionnelles, même en Cochinchine « patrie de l'Amibiase ». De réputation erratiques, bien peu les avaient réellement rencontrées. Il fallait remonter à plus d'un an auparavant, en juin 1952, pour retrouver une évolution comparable. Elle concernait un amibien en cours de rapatriement sur la métropole. Traité pour « Asthme » lors de son transit à Saigon, il présenta au cours d'une cure à l'A. C. T. H. une amibiase hépatique suraiguë aboutissant à une nécrose diffuse plurilobaire entraînant l'exitus en moins de 15 jours.

L'enquête menée à l'occasion de cette « flambée » mit en évidence les points suivants :

a) *Il ne s'agissait pas en réalité, dans cette série de cas, de « Fulminating » authentiques.* — Aucun d'entre eux ne s'est imposé, tout au moins au début de sa maladie, comme victime d'une agression d'une exceptionnelle gravité. La symptomatologie initiale a été généralement celle de l'hépatite aiguë telle qu'elle est couramment observée en Cochinchine en saison chaude (195 abcès du foie sont opérés à Saigon au cours des années 1953-1954).

Mais pour une raison qu'il importait de découvrir, c'est au cours même de l'hospitalisation, durant la phase médicale de la maladie, que paraissait se produire la *dévi*ation aboutissant à la réalisation tardive et inattendue des tableaux anatomiques de l'Amibiase suraiguë : l'un de ces malades va mettre 56 jours à succomber à la nécrose extensive de son parenchyme hépatique.

Il importe de souligner de plus que ces évolutions ont été observées à peu près constamment chez des sujets jeunes, ne présentant aucune tare anatomique décelable, échappant pour la plupart, du fait de leur affectation militaire stable, aux fatigues et à l'épuisement de la vie opérationnelle. Presque tous ont été soumis dès le début de leur maladie à une surveillance médicale attentive. Néanmoins, 45 0/0 d'entre eux vont succomber à des formes suraiguës hépato-coliques, au milieu d'hémorragies intestinales massives ou de toxémies péritonéales terminales résultant des escarres gangréneuses hépatiques et des sphacèles segmentaires coliques. Ces formes, décrites en 1916 par MARCEL BLOCH à Bar-le-Duc (3), n'avaient jamais encore

été observées en Indochine, tout au moins à notre connaissance et sous cet aspect épidémique. Les formes hépatiques qui vont entraîner les autres décès (55 0/0) s'identifient, à l'autopsie et à l'anatomopathologie, aux descriptions de l'hépatite nécrosante diffuse de ROGERS.

b) *Le laboratoire restait à peu près constamment muet.* — En dehors de l'amibe généralement présente dans les côlons, aucun germe ne put être mis en évidence tant dans les suppurations hépatiques (cultures en aérobiose, anaérobiose, sur milieux riches...) que dans le sang périphérique (hémocultures, séro-diagnostics divers). Une seule hémoculture fut positive au Bacille de Whitmore au 13^e jour, mais le germe ne put être retrouvé aux cultures des pus hépatiques prélevés *post mortem*.

c) *Enfin, sur le plan thérapeutique* on constatait qu'aucun de ces malades n'avait été traité à la phase médicale de sa maladie suivant le schéma d'assaut classique préconisé dès 1946 par BLANC et SIGUIER (Emétine + antibiotiques + bactériostatiques).

Huit d'entre eux avaient reçu à leur admission des iodiques solubles amœbicides de substitution (soit iogol, 4 g. *pro die*), le neuvième, après une laparotomie exploratrice négative, avait été considéré et traité comme une mélioïdiose en raison de son hémoculture positive au Bacille de Whitmore (soit Chloramphénicol, 5 g. *pro die*). Nous avons dit que les cas observés en 1952 avaient été traités pour asthme par l'A. C. T. H.

Bien que les iodiques solubles, utilisés assez largement à cette époque, aient paru donner satisfaction (tout au moins aux médecins) dans un nombre non négligeable de cas, leur suspension fut décidée et le retour à l'émétine prescrit dès novembre 1953. *L'épidémie des formes suraiguës disparut instantanément.*

Les constatations ne devaient néanmoins pas s'arrêter là. En février 1954 entraient simultanément à l'hôpital Grall 4 malades présentant une symptomatologie d'amibiase hépatique aiguë classique. Les tableaux cliniques, à leur admission, étaient identiques. Trois d'entre eux, restés sous notre surveillance et sous celle du Médecin-consultant, furent traités à l'émétine. Ils collectèrent tous trois des suppurations hépatiques (abcès multiples chez deux d'entre eux) et guérirent très simplement après le drainage chirurgical de celles-ci. Le quatrième nous échappa. Dirigé sur un autre service mal informé, il fut traité aux iodiques. Dix jours plus tard, il nous était transéaté dans un état désespéré et succombait après une longue agonie à une atteinte suraiguë hépato-colique identique à celles observées 8 mois auparavant. Ce cas fit l'objet de constatations cliniques, bactériologiques, nécropsiques et anatomo-pathologiques les plus attentives.

Ce dernier fait emporta définitivement la conviction. Les iodiques

furent proscrits, tout au moins dans le traitement de l'amibiase hépatique aiguë à Saigon.

Une dernière évolution suraiguë, authentique celle-là, devait être ultérieurement observée en mai 1954, caractérisée par un syndrome hépato-colique de la plus haute gravité. La guérison y fut obtenue en 3 semaines, grâce à un traitement médical énergique classique (Emétine + Chloramphénicol), complété le 13^e jour par le drainage chirurgical d'une importante collection hépatique en zone thoracique.

2) *Le deuxième « Fait » fut observé en 1954, toujours en Cochinchine.* — Les Abscesses Multiples, jusque-là de réputation chirurgicale rare (ils figuraient habituellement dans les statistiques d'autopsie où ils représentaient près de 70 0/0 de la mortalité dans l'amibiase hépatique) vinrent soudainement envahir les statistiques opératoires des chirurgiens de Saigon. En 1954, 48 cas furent ainsi opérés (13 cas à l'hôpital Grall, 35 à l'hôpital Le Flem, soit respectivement 21 0/0 et 38 0/0 des suppurations hépatiques chirurgicales traitées dans ces deux grandes formations) (2).

Là aussi les recherches de laboratoire furent décevantes. Cette nouvelle épidémie fut, en fait, aussi déconcertante que l'épidémie d'Amibiase suraiguë enrayée l'année précédente. Mais elle n'en revêtit néanmoins pas l'aspect tragique. La mortalité n'atteignit pas 10 0/0. Traités à la phase médicale par la synergie Emétine + antibiotiques, la plupart de ces malades accédèrent dans de bonnes conditions à l'intervention. Mais les opérateurs durent tenir compte de l'inquiétante pluralité des foyers collectés, et, à partir de cette année, l'exploration chirurgicale du foie par voie abdominale vint prendre une place prépondérante dans les tactiques opératoires opposées à l'hépatite amibienne suppurée de Cochinchine.

L'ENQUÊTE COMPLÉMENTAIRE. CONFRONTATION

Il est manifeste que les deux groupes de faits que nous venons d'exposer ne sont pas superposables. *Les formes suraiguës* observées en 1953 à Saigon ont eu un caractère « artificiel » indéniable. C'est au cours du traitement médical qu'est apparue une « malignité » que la symptomatologie clinique initiale ne laissait pas pressentir. Or le « Fulminating » authentique s'impose généralement dès le début de la maladie par un aspect d'extrême gravité immédiate. Par contre, *les abcès multiples* de 1954 apparaissent le résultat d'une évolution spontanée vers la pluralité. Seule leur densité inhabituelle est venue surprendre. Considérés isolément, ces deux phénomènes amibiens restaient donc indéchiffrables et leur signification profonde échappait. Il nous apparut indispensable, pour tenter d'en tirer utilement parti,

d'en préciser le contexte et surtout la place dans la pathologie déjà si variée de l'amibiase chirurgicale en Indochine.

Nous avons donc mené une vaste enquête d'autant plus fructueuse que l'accord du Médecin-Colonel CHIFFAUX, Chirurgien-consultant des F. A. E. O. nous permit d'avoir accès aux archives chirurgicales du Corps Expéditionnaire. Grâce à lui, nous avons pu réunir 409 interventions pour hépatites abcédées. Cette documentation porte sur 6 ans (1^{er} juillet 1949 au 1^{er} juillet 1955).

Sur ces 409 observations, 79 seulement concernent le Nord-Vietnam. Le Sud-Vietnam, avec ses 330 abcès du foie, paraît donc bien avoir été le foyer principal d'une endémicité amibienne à haut hépatotropisme.

Nous avons ainsi classé ces documents, nous basant sur les caractères anatomo-cliniques observés :

Abcès unique classique : 300 cas, soit 73,5 0/0. Mortalité : 7,3 0/0.

Abcès multiples : 72 cas, soit 17,5 0/0. Mortalité : 9,7 0/0.

Amibiase suraiguë et Abcès miliaires : 37 cas, soit 9 0/0. Mortalité : 86,5 0/0.

A peu près constamment, les observations recueillies, tant celles du Nord que celles du Sud-Vietnam, ont comporté des recherches bactériologiques et hématologiques systématiques et très complètes (cultures en aérobiose, anaérobiose et sur milieux riches ; hémocultures, séro-diagnostic divers, souvent en série ; leucocytose, polynucléose, V. S. H., etc.). Les comptes rendus opératoires et éventuellement ceux des nécropsies en sont généralement détaillés. Enfin, dans la presque totalité des cas, il s'agissait d'effectifs du Corps Expéditionnaire. C'est ce qui fait l'homogénéité et la valeur de l'ensemble de cette masse de documents que nous pensons présenter dans un travail ultérieur.

1) *Nous avons pu ainsi constituer, à côté de la série d'Amibiase suraiguë observée à Saigon, une autre série de comparaison.* — Les caractères cliniques et anatomiques y sont cette fois incontestablement ceux de l'Amibiase suraiguë telle qu'elle s'observe habituellement dans la pathologie. Ces deux exemples en montrent bien l'allure parfois foudroyante :

Forme hépatique. — VI..., Cap. LE FLEM, 15-6-1954. Un mois de séjour. Amibiase colique de première atteinte. Intervention au 6^e jour d'une hépatite suppurée grave d'emblée. Vaste foyer d'ulcéro-nécrose réalisant la destruction du 1/3 externe du lobe droit. La cavité hépatique, du volume du poing, est remplie de débris de sphacèle qu'on enlève à la curette. Décès au 7^e jour.

Forme hépato-colique. — HE..., 2^e cl., LE FLEM, octobre 1949. Hospitalisé au 3^e jour d'une hépatite de haute gravité. Émetine + Pénicilline dès l'admission. Au 6^e jour, la symptomatologie est telle qu'on tente l'inter

vention. Deux abcès sont drainés par voie abdominale après échec des ponctions thoraciques. *Décès au 7^e jour.* A l'autopsie, 34 abcès sont disséminés dans les deux lobes du foie, et quatre sont rompus en péritoine libre. Perforation caecale non couverte.

Cette série (elle réunit 22 cas) rapprochée de celle observée en 1953 à Saigon s'en distingue par les aspects suivants :

a) *Sur le plan clinique.* — L'extrême gravité dès le début de la maladie et la rapidité de l'évolution vers une issue généralement fatale. Parfois même les traitements médicaux institués ne pouvaient avoir le temps d'agir, la phase pathologique étant de trop brève durée. Les quelques rares survivants ont été ceux chez lesquels l'aspect hautement toxi-infectieux de l'atteinte joint à la constatation d'hémorragies intestinales massives ont fait envisager l'éventualité d'une salmonellose associée à l'amibiase. L'association Emétine + Chloramphénicol apparaît bien y avoir été efficace. Le geste chirurgical de drainage a toujours été relativement tardif, permettant parfois d'établir le diagnostic exact de l'atteinte amibienne par la reconnaissance de la suppuration hépatique. Dans certains cas, les observateurs ont été surpris des lésions constatées à l'autopsie et n'ont su à quoi conclure...

b) *Ces cas ont été observés erratiquement, tant au Nord qu'au Sud-Vietnam.* — Aucun caractère épidémique ne peut y être systématisé. Il s'est agi à peu près constamment de sujets extrêmement fatigués, parfois alcooliques, évacués de zones opérationnelles éloignées et n'arrivant que tardivement aux formations organisées. Dans bien des cas, aucun traitement cohérent n'avait pu encore être institué avant leur admission.

c) *Les lésions anatomiques* ont été marquées, comme celles de la série de Saigon, du caractère d'ulcéro-nécrose diffuse hépatique ou hépato-colique signant l'atteinte suraiguë. Les lésions de typhlo-colite ulcéro-nécrosante aboutissant aux grands sphacèles coliques y ont été particulièrement fréquentes.

Néanmoins aucun de ces cas n'a présenté de lésions hépatiques comparables à celles observées chez ceux traités aux iodiques solubles. L'escarre corticale « en tartine » que nous reproduisons dans la note précédente appartient à un malade de la série de Saigon. Elle n'a pas été retrouvée, tout au moins sous cet aspect, dans les malades de ce deuxième groupe. Bien plus, parmi ceux-ci, certains ont même présenté des *abcès collectés* au niveau de leur foie, l'atteinte hépatique ayant alors paru échapper au caractère d'ulcéro-nécrose extensive constamment observé dans la première série.

Il semble donc bien que dans les formes hépato-coliques « vraies » de l'amibiase suraiguë, le parenchyme hépatique puisse parfois échapper à la malignité des processus, laissant ainsi subsister une possibilité

de guérison si un traitement efficace parvient à dominer les lésions coliques.

Et cette considération suffit à individualiser la série de Saigon où, constamment l'atteinte suraiguë, même bipolaire, a entraîné d'irréversibles lésions escarrifiantes au niveau du foie, ne laissant aucune possibilité de survie, quoi qu'on puisse tenter.

Il est néanmoins une constatation commune à ces deux séries : le silence à peu près constant du laboratoire.

a) *Au niveau des suppurations hépatiques*, dans les séquestres, dans les parois ou même au sein des vastes zones d'ulcéro-nécrose, l'amibe est à peu près toujours invisible. Elle n'a été retrouvée qu'une fois, dans la première série, à la faveur d'une amibiase cutanée sur brèche d'hépatotomie. De même les pyogènes. Les cultures les plus orientées, en particulier celles en anaérobiose, restent presque systématiquement muettes. Pour l'ensemble des cas d'Amibiase suraiguë recueillis, une hémoculture est positive au Bacille de Whitmore au 13^e jour chez un malade de la première série (on ne retrouvera d'ailleurs pas le germe dans les pus hépatiques), et une culture directe de pus hépatique révèle une Salmonelle Para C chez un malade de la deuxième série.

Dans tous les autres cas, le silence est total, quels qu'aient été le volume ou l'étendue des suppurations hépatiques observées.

b) *Au niveau des côlons*, par contre, l'amibe révèle assez volontiers sa présence dans un syndrome dysentérique soit durant la maladie (18 fois), soit la précédant de peu (3 fois), soit durant la convalescence (2 fois).

La grande énigme de l'Amibiase suraiguë, tout au moins en Indochine, nous apparaît bien résider dans cette absence de la souche amibienne au cœur même des masses de pus ou de nécrose qu'elle est censée avoir créées.

2) *En ce qui concerne les Abscesses Multiples*, aux 48 cas dénombrés à Saigon en 1954, nous avons pu en ajouter 24 autres cas amenant sensiblement aux mêmes considérations. L'analyse de cette série globale de 72 cas (ici l'identité est complète et il n'y a pas lieu de faire de comparaisons) nous conduit aux deux constatations suivantes :

— ces formes n'ont fait leur apparition, tout au moins dans les protocoles opératoires, qu'à partir de 1952 ;

— aucun cas n'a été observé au Nord-Vietnam. Tous sans exception sont Cochinchinois.

Là aussi, malgré leur étrange pluralité, leur mutisme au laboratoire est du même ordre que celui de l'Amibiase suraiguë. Sur 72 cas, on ne retrouve que 4 fois des pyogènes, d'ailleurs fort divers (staphylocoque, streptocoque, pyocyanique). Leur action paraît avoir été

nulle sur l'évolution. La mortalité, malgré la multiplicité des lésions (jusqu'à 13 abcès chez le même opéré) a été faible (9,7 0/0) en raison sans doute de l'attitude médico-chirurgicale adoptée pour les traiter.

3) Ajoutons enfin, pour en terminer avec les résultats de cette longue enquête, que la place des pyogènes dans les Abcès uniques y est extrêmement réduite, même au Tonkin. Nous n'avons pas retrouvé l'aspect microbien sur lequel HUARD et MEYER-MAY attiraient l'attention en 1937. Si l'amibe n'est mise qu'une fois en évidence dans les pus hépatiques, les pyogènes ne seront objectivés que 15 fois sur 300 cultures de pus. En fait, 95 0/0 des abcès uniques ont été ici reconnus stériles et les rares collections septiques rencontrées ont évolué à peu près constamment comme les collections aseptiques.

DISCUSSION. HYPOTHÈSE PATHOGÉNIQUE

Nous avons été vivement frappés par ce mutisme bactériologique qui semble bien être l'apanage de l'Amibiase hépatique chirurgicale. Nous savions déjà par les auteurs classiques que, dans l'abcès unique, 85 0/0 des pus étaient stériles. Nous sommes maintenant bien obligés d'admettre qu'il en est de même dans les formes extrêmes de la maladie. Nous voyons que les Abcès multiples et l'Amibiase suraiguë n'échappent pas à ce qu'on pourrait appeler « la discrétion de la souche amibienne ». Que connaissons-nous donc de cette souche qui pourrait nous permettre d'en percer le mystère?

Les travaux qui sont venus confirmer ces dernières années l'hypothèse énoncée par KARTULIS en 1891 et surtout par MATHIS en 1918 (10) nous ont beaucoup appris sur la biologie de la souche amibienne (CLEVELAND et SANDERS, 1930; MELEN et FRYE, 1933; DESCHIENS, 1935-1938 (9) et LAMY, 1949).

Nous savons maintenant que le protozoaire n'existe pas à l'état pur dans la nature. La souche amibienne telle qu'on l'observe dans la pathologie humaine (elle n'est en fait qu'un parasite de l'homme) n'est en réalité qu'un complexe constitué par le protozoaire lui-même et sa flore associée sans laquelle il ne saurait vivre. La dislocation de ce complexe n'est réalisable que dans les laboratoires, en anaérobiose relative, grâce au micro-manipulateur, aux cultures diphasiques ou monophasiques, à l'introduction dans ces cultures d'antibiotiques ou de bactériostatiques. La maladie expérimentale ne peut être reproduite que quand le complexe est reconstitué. PHILLIPS vient encore de nous le confirmer (7).

Dans cette association biologique intime, indissociable dans la pathologie humaine que représente la souche amibienne, l'élément stable et permanent, c'est l'Amibe. Son action cytolytique élémentaire,

dûment prouvée, est toujours sans doute à peu près égale à elle-même. Il est difficile de parler de races d'amibes, basées uniquement sur d'éventuelles variations de taille du protozoaire observé au microscope.

Mais sa flore associée est, par définition même, l'élément instable. Variable dans sa structure, variable dans sa virulence, elle constitue à elle seule un complexe microbien « qui tend sans cesse à un équilibre sans lequel la perpétuité de la souche amibienne ne peut être assurée ». C'est le facteur X, l'inconnue de la souche amibienne. Sous la dépendance des influences climatiques les plus diverses (chaleur, humidité en zone tropicale), participant aux flux et reflux des poussées épidémiques saisonnières, apte à profiter des moindres anergies individuelles, à saisir en un mot toutes les « bonnes occasions » pour exalter sa virulence, c'est sans doute lui qui est capable d'imprimer à l'amibe qui lui sert de support ces inexplicables ruptures du comportement allant de l'amibiase dysentérique banale aux grandes gangrènes polyviscérales qui définissent l'Amibiase suraiguë. Très probablement, cette flore associée constitue la dominante de la souche amibienne, parfaitement susceptible d'expliquer, à elle seule, les mystères des variations de l'association.

Mais il est un fait brutal auquel tous les observateurs et expérimentateurs viennent se heurter. Il est à peu près impossible de mettre ce complexe en évidence dans la pathologie humaine, et nos constatations ne font que confirmer, une nouvelle fois, l'énigme irritante que pose le mode d'action de la souche amibienne pathogène.

On conçoit aisément qu'il soit difficile d'objectiver l'amibe dans nos laboratoires. Les examens sont généralement trop tardifs et le protozoaire que seule sa mobilité permet d'identifier meurt trop vite dans les pus prélevés per-opératoires. D'ailleurs, le plus souvent, ce n'est pas le bactériologiste, mais l'anatomo-pathologiste qui le découvrira... quand on a fait appel à lui. Néanmoins, nous pensons que nos recherches à Saïgon ont été suffisamment « efficaces » pour nous permettre d'avancer que l'amibe est ou paraît être couramment absente, même dans des lésions comme celles de l'Amibiase suraiguë dont l'étendue est telle qu'on reste fort surpris de ne pas l'y retrouver.

Il ne devrait pas en être de même de la flore associée. Comment concevoir que ces germes microbiens auxquels tout le monde s'accorde à reconnaître une telle importance soient, dans la pratique, à peu près toujours absents des foyers de suppuration où, en toute logique, on devrait les déceler. Car les bactéries associées n'ont pas la fragilité de l'amibe. L'auto-stérilisation des pus ne suffit pas à expliquer ce silence, surtout quand on considère des abcès jeunes, opérés à la fin de la phase aiguë de l'hépatite phlegmoneuse (Abcès multiples) ou intra-fébriles (Amibiase suraiguë).

En bref, à défaut de l'amibe dont l'absence peut être « technique-ment » admissible, on devrait s'attendre à voir foisonner la flore microbienne ou tout au moins son élément actif dans les lésions d'ulcéro-nécrose si les corps bactériens sont bien en cause.

D'autre part, si la lésion unique s'explique de façon satisfaisante par l'embol parasitaire aboutissant à la métastase hépatique, un mécanisme aussi élémentaire ne paraît plus pouvoir être invoqué dans les formes extrêmes. Car la pluralité des lésions et surtout, en ce qui concerne l'Amibiase suraiguë, l'aspect clinique hautement toxique et les caractères anatomiques d'ulcéro-nécrose extensive témoignent d'une agression d'une intensité telle que l'absence d'un responsable aux points cruciaux ne peut se concevoir que comme un alibi dont il s'agit de percer le mystère. *Le fait qu'on ne trouve rien alors qu'on devrait trouver quelque chose* amène à envisager, pour tenter de comprendre, l'intervention de mécanismes permettant aux coupables d'agir sans que leur présence *in situ* soit nécessaire.

Nous en avons été ainsi amenés à penser que des actions toxiques issues des germes de la flore associée pouvaient peut-être agir à distance et aboutir à créer des lésions d'ulcéro-nécrose où aucun des constituants de la souche amibienne n'aurait besoin de paraître. Or SANARELLI et SHWARTZMAN (6) nous ont démontré expérimentalement que certaines toxines microbiennes diffusibles sont capables de déclencher à l'occasion d'injections itératives sur un organisme préalablement sensibilisé d'intenses réactions d'allergie ou d'hétéro-allergie, à caractères vasculaire et hémorragique, susceptibles de provoquer des escarres dont la description est bien proche de celles que nous considérons ici. *Il est bien évident que de telles lésions apparaîtront bactériologiquement stériles, seules les toxines menant l'agression.*

De tels mécanismes peuvent-ils jouer dans la maladie amibienne? Il semble que nous puissions tenter le raisonnement suivant :

La sensibilisation est indispensable. C'est elle qui sera à l'origine des « phénomènes » ultérieurs éventuels. On peut admettre que, dans l'hépatite amibienne, l'embol parasitaire atteignant le foie puisse éventuellement le sensibiliser en fonction même du degré d'activité toxique de la flore microbienne qui l'accompagne dans sa métastase.

Si la flore microbienne est dépourvue de toute toxicité, car inactive ou indifférente, la sensibilisation sera nulle et aucune action allergique ne pourra se développer. L'infarctus hépatique restera solitaire, son évolution anatomique se faisant dans le sens de la suppuration collectée. Il aboutira à l'abcès tropical classique, de pronostic généralement favorable. La scène clinique sera probablement discrète. Certaines évolutions pourront même être inapparentes, les exemples n'en manquent pas.

Mais si un des éléments du complexe microbien est en activité

toxique, ses toxines pourront imprégner le parenchyme, entraînant une sensibilisation plus ou moins profonde de la glande. Cette notion de sensibilisation expliquerait peut-être de façon satisfaisante l'hyperthermie de la phase aiguë, son aspect parfois toxi-infectieux et surtout l'impression d'instabilité que donnent cliniquement certains malades. Il pourrait alors suffire d'une nouvelle agression toxique, laquelle ne nécessiterait plus cette fois la présence du germe *in situ*, ni une nouvelle métastase. Car les actions toxiques itératives, issues du complexe amœbo-microbien resté à distance, soit dans la lésion hépatique initiale, soit dans le côlon lui-même, pourront déclencher dans l'ensemble du territoire viscéral sensibilisé d'intenses réactions hémorragiques du type de celles observées par SANARELLI. L'importance des lésions ainsi constituées pourra sans doute être fonction soit du degré de sensibilisation initiale, soit du potentiel toxique de l'apport itératif. On pourrait concevoir une échelle de gravité dans ces réactions allergiques allant des lésions observées dans les Abscès multiples collectés (dont s'expliquerait ainsi l'étrange pluralité) aux grandes lésions d'ulcéro-nécrose diffuse de l'Amibiase suraiguë (dont s'expliquerait ainsi l'aspect « escarre »). La souche amibienne ayant sensibilisé foie et côlons, ses terrains d'habitat de prédilection, on peut aisément admettre aussi bien la systématisation constante des actions allergiques sur ces deux pôles (à l'exclusion des autres viscères) que les variations de gravité de leurs atteintes respectives (formes hépatiques, formes hépato-coliques).

Bien que nous ne soyons encore que très mal instruits de la nature exacte des substances toxiques élaborées dans les ulcérations coliques, véritables « laboratoires » où s'exerce l'activité de la souche amibienne, il n'en est pas moins à peu près certain qu'elles existent : exotoxines, endotoxines... d'autres plus qualifiés que nous pourraient le préciser. Rien n'empêche de concevoir qu'entraînées vers le foie par le courant portal, elles soient susceptibles d'y déclencher la réaction seconde du phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN, telle que la provoque expérimentalement l'injection intra-veineuse sur les organes sensibilisés de l'animal préparé la veille. *Car l'expérimentation nous apprend, entre autres, que douze heures suffisent pour préparer l'animal et réaliser les conditions de l'allergie.* L'analogie n'est-elle pas frappante avec les évolutions foudroyantes qui caractérisent les formes suraiguës? Combien de temps faut-il donc à un « Fulminating » pour réaliser d'irréparables lésions viscérales, capables d'entraîner l'exitus en moins d'un septénaire? Ajoutons cette dernière constatation : les taches purpuriques y sont d'observation courante dès les premiers jours de la maladie.

L'introduction de ces mécanismes dans la pathogénie de l'amibiase apparaît donc susceptible d'en éclairer bien des aspects jusque-là

obscurs. En particulier, elle permet de comprendre le mystérieux mutisme bactériologique des lésions hépatiques, leur pluralité et, dans le cas des évolutions suraiguës, leur caractère hautement toxique et leur aspect d'ulcéro-nécrose diffuse et extensive.

Mais si cette hypothèse est exacte, une autre conséquence va en découler automatiquement. La phase de sensibilisation va aboutir à créer une zone « dangereuse » qui persistera sans doute durant toute la durée de la phase aiguë de la maladie. Pendant cette période, l'organisme sera à la merci de n'importe quel autre apport toxique, la réaction n'étant pas forcément spécifique puisque aussi bien l'hétéro-allergie aboutit aux mêmes effets.

C'est à ce stade de notre raisonnement que la série d'évolutions suraiguës observées à Saigon prend à nos yeux toute sa valeur. Bien que les faits expérimentaux que nous avons invoqués ne fassent mention que d'actions toxiques microbiennes itératives (ces actions ont été obtenues par voie intra-veineuse), on ne peut exclure *a priori* que certains produits chimiques toxiques, ou considérés comme tels par l'individu, puissent disposer du même pouvoir déchainant sur un organisme préalablement sensibilisé par une première atteinte toxique microbienne. La voie d'introduction n'a sans doute qu'une importance relative. La réaction serait alors, évidemment, du type hétéro-allergique.

Or les iodiques solubles employés à Saigon possédaient, de l'avis même de leurs utilisateurs, les inconvénients classiques d'intolérance et de susceptibilité individuelles qui caractérisent l'iode et ses dérivés. Des accidents mineurs d'iodisme avaient été signalés. On en observa d'autres notablement plus importants dans la cure des hépatites amibiennes à Saigon. Ils relevaient indiscutablement de leur emploi. Au début de 1953, COLLOMB (4) rapportait des cas d'iléus paralytiques aigus avec météorisme et douleurs viscérales parfois atroces, survenant au cours de traitements aux iodiques... cédant à leur suspension. Il s'étonnait de ne pas les avoir rencontrés en France. Nous ne pouvons mieux faire que de le citer :

« Dans quatre cas, des phénomènes d'intolérance nous ont obligé à interrompre le traitement. Nous ne parlerons pas des accidents mineurs d'iodisme (ils seront développés à propos de l'amibiase colique) qui pratiquement n'ont pas été relevés. Mais nous devons insister sur quelques phénomènes curieux, d'allure dramatique, survenus chez trois malades.

Il s'agit de syndromes pseudo-occlusifs apparaissant à partir du 7^e jour du traitement, caractérisés cliniquement par :

- des douleurs abdominales atroces,
- un météorisme abdominal avec tympanisme spléno-hépatique, surélévation de l'hémicoupe gauche par aérocolie,

— un discret état de choc (pouls rapide, sans modification de la tension artérielle, pâleur du visage, sueurs). »

Au cours de notre séjour en Cochinchine, nous en avons connu bien d'autres ayant nécessité notre appel en urgence, de tels tableaux cliniques étant en fait bien proches de ceux que réalisent les migrations péritonéales.

Il est évident que l'activité de la flore microbienne en climat tempéré n'a rien à voir avec celle qu'elle peut revêtir sous les Tropiques. Il est aisé de concevoir qu'en cas de sensibilisation hépato-colique par des toxines microbiennes actives, l'apport des iodiques ait pu aller, parfois, bien plus loin que ces iléus réversibles (qui auraient dû constituer un véritable signal d'alarme) et ait pu aboutir, par l'entrée en jeu de mécanismes d'hétéro-allergie complexes, aux gangrènes hépato-coliques observées. Ainsi pourrait peut-être s'expliquer la « déviation vers la malignité » constatée au cours de certains traitements aux iodiques solubles et la transformation dans le sens de l'ulcéro-nécrose extensive d'atteintes qui auraient dû normalement évoluer vers la collection.

Il nous apparaît finalement que là se trouve peut-être la véritable explication de ces déconcertantes évolutions suraiguës. S'il en est ainsi, elles viendraient en effet confirmer le rôle primordial joué par la flore associée dans la pathologie amibienne en zone tropicale. On peut admettre que le complexe microbien y dispose parfois de possibilités considérables et qu'on peut voir dans son potentiel toxique la cause d'évolutions de haute gravité amenant aux formes extrêmes de la maladie.

Mais d'autres explications peuvent par ailleurs être avancées : la lésion primaire hépatique aboutit à créer au sein du parenchyme une collection suppurée où s'accumulent des produits de nécrose. Ces produits d'autolyse peuvent se comporter parfois comme de véritables auto-antigènes. De plus les travaux de LANDSTEINER, sur lesquels A. DELAUNAY vient d'attirer notre attention, semblent confirmer que l'action de l'iode sur les protéines peut aboutir à la constitution d'iodo-protéines à pouvoir antigénique. Enfin THOMAS et GOOD (8) ont étudié les conditions d'apparition du phénomène de Shwartzman chez les animaux soumis en même temps à l'action de la Cortisone et d'une endotoxine. N'oublions pas qu'un des cas que nous rapportons avait été traité par l'A. C. T. H.

Enfin le rôle hyperémiant de l'iode et de ses dérivés est connu depuis longtemps. LEGROUX invoquait cette propriété lorsqu'il proposait l'association iodo-sulfamidée dans le traitement des tubercules chirurgicales. L'iode, dans sa conception, était chargé de perméabiliser la barrière de l'abcès froid de manière à permettre au sulfamide spécifique d'atteindre le bacille *in situ* et de l'y détruire. On peut

aisément concevoir que dans une affection comme l'amibiase, où le protozoaire ayant accédé dans le parenchyme hépatique cherche sans cesse à étendre le champ de ses enzymes protéolytiques, le fait de créer autour de lui un régime circulatoire favorable à son extension et d'empêcher le parenchyme hépatique de s'opposer à cette action par l'édification de barrières fibro-conjonctives de défense puisse aboutir à transformer son comportement habituel. Si l'iode est vraiment capable de perméabiliser une paroi fibro-scléreuse, du seul fait de son pouvoir hyperémiant (qui paraît indiscutable), il est certain que l'amibe rencontrera lorsqu'il sera mis en œuvre dans la thérapeutique des possibilités inespérées. Les processus de nécrose bénéficiant d'un régime circulatoire exceptionnellement propice pourront se donner libre cours et prendre une marche extensive qu'il sera impossible d'arrêter. L'hépatite abcédée ne se collectera pas, ce sera l'évolution anatomique vers l'hépatite nécrosante diffuse, c'est-à-dire vers les formes malignes suraiguës rapidement irréversibles.

Nous ne pouvons néanmoins conclure avec certitude. Seule une expérimentation prévue et dirigée pourrait le permettre. Elle nécessiterait des souches locales douées de la même activité, le climat cochinchinois. Au mieux, il ne s'agirait encore que d'expérimentation sur l'animal... c'est chez l'homme que nous avons fait nos constatations...

CONCLUSIONS THÉRAPEUTIQUES

De ce long exposé se dégagent des lignes de conduite dont la stricte observance est, à notre sentiment, de la plus grande importance pour le traitement de l'Amibiase chirurgicale d'Extrême-Orient.

I) Il faut « ne pas nuire ».

L'état d'instabilité que nous mentionnions plus haut n'est pas de définition aisée. On le perçoit bien souvent sans pouvoir en préciser avec exactitude les éléments d'appréciation (état d'anxiété du malade, grande hyperthermie, aspect toxi-infectieux, etc.). Plus ou moins marqué, il a sa place dans une symptomatologie où un clinicien entraîné saura le déceler. Sans doute correspond-il à l'agression du parenchyme hépatique par l'embol amibien métastatique.

Cette notion de *sensibilisation* (c'est le terme qui paraît le mieux caractériser cet état, quelle qu'en soit la pathogénie exacte) doit inciter à la plus grande prudence thérapeutique. A l'heure où les défenses organiques tendent à s'édifier, le moindre geste malencontreux peut les faire vaciller... et aboutir au désastre. Si notre raisonnement est valable, il semble bien que le passage de l'hépatite aiguë banale de pronostic favorable aux formes suraiguës de la plus haute gravité soit possible, même en l'absence d'actions itératives de toxines microbiennes. Bien des facteurs pourront sans doute dévier le cours de l'évolution

dans le sens de l'aggravation et déchaîner sur les territoires sensibilisés par les toxines microbiennes d'intenses réactions d'hétéro-allergie.

Nous avons mis en cause les iodiques solubles. Mais l'évolution brutale vers la malignité d'une suppuration méconnue lors d'une cure à l'A. C. T. H. est tout aussi instructive. Ce traitement « malgré le couvert d'un million de Pénicilline a réveillé un processus infectieux extrêmement brutal qui a littéralement nécrosé le foie dans son ensemble, en moins d'une semaine... nous avons assisté à une flambée extraordinairement brutale dont nous restons persuadés que l'A. C. T. H. est le grand responsable » (MILETTO et COLLOMB) (5). Dans ce cas, la flore microbienne associée a certainement profité immédiatement de l'occasion offerte, mais, bien évidemment, elle s'est gardée d'objectiver les corps bactériens qui ont mené l'assaut. Seules leurs toxines ont dû intervenir.

En bref, bien des corps chimiques peuvent, à notre conviction, être dangereux à cette période, ou se révéler comme tels. Tout médicament susceptible d'intolérance ou d'actions allergiques secondaires doit donc être rigoureusement proscrit.

Aucune licence ou aventure thérapeutique n'est permise. *Seules doivent être utilisées les médications éprouvées, à effet secondaire connu.* Et les traitements les moins surchargés seront sans doute les meilleurs.

2) *Il faut être « efficace ».*

Si nous voulons gagner la partie dans les formes de haute gravité, il faudra frapper vite et fort. Mais quelle que soit l'importance de l'atteinte, le problème à résoudre restera le même. En raison de ce que nous savons de la biologie de l'amibe, il faudra lutter sur deux fronts.

Contre l'Amibe par des amœbicides. — Or il en est un qui a fait ses preuves, l'Éméline. Dépourvue de toute action allergique dangereuse, elle bénéficie d'autre part d'actions secondaires vaso-constrictives, cholagogues et peut-être même antimicrobiennes salutaires. La stricte observance de sa posologie pondérale jointe à l'administration des toni-cardiaques classiques évitera certains accidents exceptionnels dont certains ont voulu tirer contre elle arguments.

Contre la flore associée par les antibiotiques. — Dans les atteintes de gravité moyenne, la très classique association Pénicilline-Streptomycine suffira. Dans les formes graves, avec état toxi-infectieux sévère, hyperthermie élevée, etc., mieux vaudra s'adresser immédiatement aux grands antibiotiques à action élective intestinale. Les germes les plus redoutables se trouvent à peu près certainement avec l'amibe dans les ulcérations coliques, et parmi eux le colibacille et les bacilles de la lignée des salmonelles. Le Chloramphénicol (2 g. *pro die*) nous a paru le plus approprié pour lutter contre eux.

Le but sera donc de tuer l'Amibe et d'anéantir sa flore associée, supprimant ainsi toute possibilité d'apport toxique microbien itératif.

Le reste de la médication n'est plus que symptomatique (glace sur l'hypocondre droit, sérum, plasma, correcteurs vitaminiques...). Nous avons toujours rejeté la novocaïne intra-veineuse et les ganglioplégiques auxquels certains ont voulu faire une place dans cette thérapeutique. *Elle doit, nous le répétons, rester simple.*

3) *Il faut « guérir ».*

La phase médicale et les traitements qui y ont été institués doivent avoir comme résultat d'amener un convalescent à l'acte opératoire de drainage qui terminera la maladie.

Ce n'est qu'exceptionnellement qu'on sera parfois autorisé à intervenir intra-fébrile (évolution para-péritonéale par exemple). Car le choc viscéral prématuré risque de déclencher la mise en marche de mécanismes sans doute complexes et difficilement réversibles, l'acte opératoire intempestif aboutissant alors à donner « un coup de pied dans une fourmilière ». Nous pensons en avoir vu des exemples.

Nous en sommes arrivés à penser que, traitées avec *une prudente énergie*, la plupart des manifestations chirurgicales de l'amibiase colohépatique doivent guérir, et qu'il ne faut pas désespérer, même devant les évolutions de haute gravité. Mais cette redoutable affection nécessite un accord complet entre médecin et chirurgien. Aussi bien doivent-ils être ensemble au chevet du malade d'un bout à l'autre de sa maladie.

*
* *

Le tableau suivant résume notre conception des mécanismes possibles qui interviendraient dans la réalisation des diverses éventualités de la maladie amibienne :

TABLEAU

La « souche » amibienne, telle qu'elle s'observe dans la pathologie humaine, se définit par un complexe amœbo-bactérien représenté par :

Le Protozoaire, élément stable et permanent. Activité cytolytique sans doute toujours à peu près égale à elle-même.

La Flore associée, élément instable et variable. Complexe bactérien susceptible d'actions toxiques diffusibles.

Plusieurs éventualités :

I. — Protozoaire + Flore associée inactive ou indifférente.

Amibiase-infestation → Amibiase-maladie.

Amibiase-maladie à caractères anatomiques bénins
(évolution parfois inapparente).

Ulcérations coliques
(Dysenteries)

Abcès collectés du foie
(généralement uniques)

Mortalité : 7,3 0/0

II. — *Protozoaire + Flore associée dont un des éléments est en activité toxique.*
Amibiase-infestation → Amibiase-maladie.

Amibiase-maladie pouvant s'orienter vers la malignité (absence de réactions tissulaires de défense. Évolution vers l'ulcéro-nécrose diffuse). Syndrome colique ou colo-hépatique d'aspect toxi-infectieux. Sensibilisation mono- ou polyviscérale des territoires atteints par la souche amibienne du fait des toxines microbiennes qui l'accompagnent dans ses migrations et pouvant aboutir au terme premier de la réaction de Sanarelli-Shwartzman (= injection préparante). Éventuellement, peut-être, irritations neuro-végétatives du sympathique splanchnique pouvant conditionner ultérieurement des réactions infarctoïdes type Reilly.

+ Apport toxique microbien itératif → Réaction seconde du phénomène de Sanarelli-Shwartzman dans les territoires sensibilisés → Réactions d'allergie,

ou Apport toxique autre ou équivalent → Réactions du type hétéro-allergique :

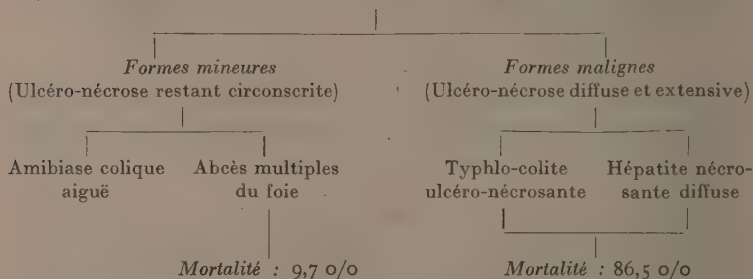
Apport toxique exogène médicamenteux : A. C. T. H. (?) - Iodiques (?).

Grands états carentiels. Dénutrition extrême → Auto-antigènes.

Choc opératoire prématuré (appendicectomie, exploration abdominale, intervention dentaire, ...) → Auto-antigènes (?).

États anergisants ou toxiques antérieurs. Terrain préparé par exotoxicoïse (alcool, toxines alimentaires, ...).

Anergies transitoires (fatigues opérationnelles, chocs climatiques, parasitoses, ...).



CONCLUSIONS

Le mécanisme d'action de la souche amibienne pathogène est fort complexe. La flore microbienne associée à l'Amibe y joue sans doute parfois un rôle prépondérant, en particulier en zone tropicale et dans les formes de haute gravité de la maladie. Il paraît vraisemblable que des actions toxiques diffusibles dues aux germes de cette flore associée puissent, dans certaines conditions et par des mécanismes complexes d'allergie ou d'hétéro-allergie, amener aux formes extrêmes (Abcès multiples, Amibiase suraiguë). Les faits observés ces dernières années en Indochine paraissent le confirmer. L'expérimentation, si elle était possible, vaudrait d'être tentée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRÉ (M.) et CORNET (L.). — Les formes hépato-coliques de l'amibiase suraiguë. *Méd. Trop.*, 1955, 2.
2. ANDRÉ (M.) et HUET (R.). — Les abcès multiples du foie au Vietnam. *Méd. Trop.*, 1956 (*sous presse*).
3. BLOCH (M.). — L'amibiase suraiguë. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1916, 40, 1839.
4. COLLOMB (H.) et coll. — Le traitement de l'amibiase hépatique en Extrême-Orient par les iodiques solubles. *Rev. Méd.-Chir. des F. A. E. O.*, mai 1953.
5. MILETTO (G.) et COLLOMB (H.). — Infection hépatique latente réveillée par l'A. C. T. H. *Rev. Méd.-Chir. des F. A. E. O.*, août 1952.
6. GRATIA (A.) et LINZ (R.). — Les phénomènes de Sanarelli et de Shwartzman ou l'allergie hémorragique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1932, 49.
7. PHILLIPS et coll. — Étude des relations amibe-bactéries dans l'amibiase. *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1955, 675.
8. THOMAS (L.) et GOOD (R. A.). — Studies on the generalized Shwartzman reaction. *J. exp. Med.*, 1952, 96, 605.
9. DESCHIENS (R.). — Rôle de la flore bactérienne dans l'amibiase. *Ann. Institut Pasteur*, 1938, 61, 5.
10. MATHIS (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, 81, 1041.

**MISE AU POINT CONCERNANT LA RECHERCHE
ET L'IDENTIFICATION DES AMIBES DYSENTÉRIQUES
DANS LES PRODUITS PATHOLOGIQUES**

— Par LOUIS LAMY (*)

Nous n'avons pas l'intention de développer, dans cette note, des notions bien connues et des techniques qui ont été très nettement mises au point par les nombreux auteurs ayant depuis longtemps étudié les Amibes et la dysenterie amibienne. Nous voudrions seulement montrer comment des notions très précises et très justifiées ont pu évoluer et aboutir à des erreurs et à de véritables paradoxes dans l'esprit de nombreuses personnes s'intéressant même de très près à ces questions.

Depuis la fin du siècle dernier, de nombreux auteurs, que nous ne pouvons pas tous citer : WALKER, DARLING, CRAIG, WENYON, DOBELL et, tout particulièrement, en France : RAVAUT, DOPTER, CHATTON, DESCHIENS et, en 1919, C. MATHIS, dans une monographie sur « L'agent pathogène de l'amibiase humaine » ont insisté sur « la nécessité d'examiner les selles dans de bonnes conditions et, en particulier, des selles récemment émises ».

(*) Séance du 13 juin 1956.

C'est précisément de ces deux notions que nous voulons parler et de la dernière surtout, que nous voudrions ramener à son sens exact, celui, d'ailleurs, que lui avaient déjà donné les premiers auteurs, mais sans insister et sans prévoir la transposition et l'usage abusif et erroné qui en serait fait par la suite. Quand ils disaient : « Examen de selles récemment émises », il s'agissait, en effet, non seulement dans leur esprit mais dans leurs écrits de la recherche des Amibes dans les selles muco-sanguinolentes c'est-à-dire nettement dysentériques et qu'il ne faut pas assimiler aux selles fécales, ni, même, aux selles diarrhéiques.

1^o Dans le cas des *selles muco-sanguinolentes*, se résumant en général à une sorte de « crachat » constitué de mucus, de sang et d'éléments cellulaires, c'est sous leurs formes *histolytica* hématophages qu'on trouvera, éventuellement, les Amibes dysentériques, associées à des formes sans globules rouges et, aussi, parfois, à quelques formes *tetragena*. Il n'y a pas de kystes mais il est bien évident, d'une part, que la découverte de formes hématophages, de grande taille, à pseudopodes actifs, permettra une identification rapide et un diagnostic sans ambiguïté. Il est bien évident, d'autre part, que dans de telles selles qui auraient séjourné pendant une journée au laboratoire, on aurait bien peu de chance de trouver un élément nettement identifiable. Plus encore que la température extérieure d'ailleurs, même si elle est assez basse par rapport à celle du corps, l'aérobiose et la dessiccation sont beaucoup plus à craindre.

Dans le cas de la recherche des Amibes dans un pus d'abcès hépatique, ou dans tout prélèvement non intestinal, les remarques seront, naturellement, les mêmes que celles que nous venons de faire. Dans le cas d'une expectoration, ne pas oublier l'existence d'*E. gingivalis*.

Tout ceci est une chose, bien nette, bien précise et qu'il n'est pas question de contester, mais qu'il est nécessaire de commenter, les choses ne se présentant pas, en général, de cette manière, surtout pour les examens que nous pratiquons en France, en particulier. Il s'agit, dans la majorité des cas, de selles plus ou moins pâteuses, de selles de fermentations hydrocarbonées et très rarement de selles de type nettement dysentérique.

2^o Dans le cas des *selles fécales*, les Amibes se présentent sous leur forme *tetragena* et sous la forme de *kystes*. L'examen consistera à rechercher, bien mieux que les trophozoïtes vivants, les kystes qui, dans ce cas, constituent les vrais éléments d'un diagnostic de certitude rapide.

Les kystes représentent le stade libre, dans le cycle évolutif des Amibes, c'est-à-dire les formes capables de résister aux agents extérieurs et d'assurer la propagation de la maladie. Il n'est donc pas question, dans ce cas, malheureusement d'ailleurs, de craindre une destruction rapide et l'examen des selles pratiqué obligatoirement

après leur émission ne se justifie pas. Nous dirons même que, dans des selles ayant séjourné quelques heures et s'étant refroidies, l'évolution des formes prékystiques et des kystes non mûrs au moment de l'émission se sera poursuivie et que le diagnostic s'en trouvera facilité. Qui plus est, non seulement nous ne dirons pas de porter les selles à l'étuve en attendant de pratiquer l'examen, mais de les laisser à la température du laboratoire et, même, souvent, de les mettre à la glacière. Dans ces conditions, pendant que se poursuit l'évolution des kystes, les bactéries intestinales seront dans de moins bonnes conditions de multiplication et les phénomènes de fermentations, de putréfactions et de dégradations de toutes sortes seront stoppés. C'est pour cette raison que les kystes et, même, les trophozoïtes se conservent longtemps au froid, la dessiccation par contre est un facteur de destruction rapide.

3° Dans le cas de *selles diarrhéiques*, il est peut-être plus facile de mettre en évidence une Amibe sous sa forme végétative mais nous sommes ici, à notre avis, dans le plus mauvais cas pour le diagnostic. En effet, nous trouverons les trophozoïtes d'Amibes dysentériques sous leur forme *tetragena*, éventuellement associées aux trophozoïtes d'autres espèces. Ce n'est que tout à fait exceptionnellement que l'on rencontrera quelques formes hématophages, si toutefois des hématies sont présentes dans l'intestin. Quant aux kystes, ils seront, en général, très rares, les phénomènes colitiques étant plus favorables à la multiplication des trophozoïtes qu'à leur enkystement.

Naturellement un diagnostic de certitude est possible à partir de trophozoïtes sur de bonnes préparations colorées à l'hématoxyline ferrique, mais cette technique relativement difficile n'est pas utilisée souvent dans la pratique courante. Les trophozoïtes d'*E. histolytica* peuvent, en effet, être associés à ceux des autres Amibes intestinales : *E. coli*, en particulier, *Dientamœba*, *Iodamœba*, *Endolimax*. Le diagnostic différentiel ne sera pas toujours aisé, même sur de bonnes préparations et encore faudra-t-il que l'échantillon étudié soit relativement riche en parasites au départ.

C'est pour la même raison que la technique dite de « réactivation » doit être ramenée à sa juste valeur. Nous ne discuterons, d'ailleurs, de sa valeur et de ses inconvénients que d'un point de vue diagnostique. Il s'agit bien, en effet, d'une réactivation c'est-à-dire d'un processus capable de provoquer une nouvelle reprise du développement des Amibes, de leur multiplication active, évolution se faisant naturellement à la faveur des phénomènes d'irritation de la muqueuse intestinale. La réactivation permettra donc d'avoir quelques chances supplémentaires de trouver des Amibes, à savoir des trophozoïtes, mais diminuera par contre les chances d'avoir des kystes, c'est-à-dire que nous retombons dans les difficultés précédentes car la réacti-

vation va à l'encontre de l'enkystement. Cette technique ne doit, à notre avis, être utilisée qu'en dernier recours, d'autant plus qu'elle ne permet pas d'apprécier les caractères coprologiques proprement dits et, en particulier, la digestion, caractères qui ont une importance non négligeable dans un examen complet.

Voici donc comment, à notre avis, un examen parasitologique orienté vers la recherche des Amibes doit être envisagé suivant le cas. Nous verrons plus loin comment opérer pratiquement.

Essayons, auparavant, de suivre l'évolution qu'a subie la notion d'« examens rapides et faits dans de bonnes conditions » proposée par les premiers auteurs, pour des selles nettement dysentériques :

— Le premier stade a consisté à réunir les deux propositions en une seule et à considérer que les « bonnes conditions d'examen » se résumaient uniquement en « examens rapides ».

— Une fois condensée quant à son contenu, cette notion a été généralisée quant à sa portée. On en est arrivé à : examens pratiqués dans les quelques minutes suivant l'émission, au laboratoire, ou bien à examens de selles « chaudes », ou dans le cas d'impossibilité sur des selles transportées dans des récipients réchauffés, non seulement pour des malades présentant des troubles aigus mais même pour l'ensemble des examens pratiqués dans nos régions et dont la majorité porte sur des selles fécales ou plus ou moins diarrhéiques. L'emploi de la technique dite de « réactivation » est, à notre avis, la démonstration pratique de la généralisation dont nous parlions il y a un instant.

Voici à peu près la définition type de l'examen coprologique : un examen coprologique valable est un examen pratiqué par un laboratoire compétent, sur des selles, après réactivation, immédiatement après leur émission au laboratoire.

Nous n'insisterons pas sur les inconvénients évidents que ces procédés présentent aussi bien pour le malade que pour le praticien. Nous n'insisterons pas non plus sur le trouble jeté dans l'esprit de nombreux malades pour qui cette idée de la rapidité de l'examen tourne à l'obsession et qui, souvent, par exemple, se demandent comment concilier cette nécessité et le fait que 10 ou 20 prélèvements se trouvent alignés sur une table et une seule personne préposée à leur examen. Cette réflexion est celle de malades eux-mêmes.

— Tout ceci serait, en réalité, bien peu de choses et nous n'en parlerions même pas si le procédé n'avait tellement fait fortune qu'à force de dire, de répéter et d'écrire qu'un examen coprologique, quel qu'il soit, n'a de valeur que s'il est fait immédiatement après l'émission et après réactivation, on a fini « logiquement » par ne penser qu'aux trophozoïtes et par oublier les kystes. En effet, les kystes, tout le monde le sait, sont doués d'une grande résistance, pour parler

en finaliste « ils sont faits » pour résister aux agents extérieurs, ce n'est donc pas eux qui sont visés dans un examen très rapide. Mais ce qui est infiniment plus grave, c'est que l'on a fini par oublier que ces kystes constituent dans la majorité des cas les formes *déterminantes* d'un diagnostic de certitude. En allant à l'encontre de l'enkystement par la réactivation, en ne portant pas toute son attention sur les kystes et en ne considérant que les trophozoïtes, on en arrive ou bien à ne plus faire de diagnostic différentiel ou bien à préciser d'une façon abusive. Dans le premier cas, on répond : « Présence d'Amibes », sans autre précision. Certains auteurs qui, d'une part, préconisent la réactivation systématique et l'examen ultra-rapide, s'étonnent, d'autre part, de la réponse imprécise et de la prudence excessive de certains laboratoires... Nous trouvons, au contraire, cela très normal et apprécions davantage cette prudence, en l'absence de kystes, plutôt que la lecture d'un résultat comme celui-ci, illustrant le deuxième cas et où, sur simple examen à frais et sans coloration, un laboratoire répond : « Présence de quelques *E. coli* formes végétatives, quelques *Endolimax* formes végétatives et quelques *E. dispar* formes végétatives, kystes d'*Iodamoeba* et *Giardia*... » Nous avons trouvé, en tout et pour tout, chez ce malade, après une série importante d'examens variés, des kystes d'*E. coli*, et, ceci, avant que toute médication ait été instituée.

— Corollaire de cette imprécision : Pour beaucoup de personnes, le mot « Amibes » devient synonyme d'Amibes dysentériques, et c'est parce que beaucoup d'Amibes n'appartenant pas à l'espèce *E. histolytica* sont identifiées à elle que les pourcentages établis pour telle ou telle région varient d'un auteur à l'autre dans de fortes proportions.

Certains directeurs de laboratoires s'inquiètent de ne pas trouver plus souvent d'Amibes dysentériques, alors que d'autres laboratoires ont la réputation non seulement d'en trouver beaucoup mais encore de très bien savoir les déceler. Nombreux sont ceux qui viennent nous demander comment procéder et comment interpréter. Si l'on essaie de pénétrer le secret du diagnostic de ces laboratoires « réputés », c'est à coup sûr, le laps de temps record entre l'émission et l'examen, quand ce n'est pas en plus la platine chauffante. Ici encore, et jusqu'à plus ample informé, nous nous méfions beaucoup des résultats mentionnant la présence d'« Amibes hématophages » et, même, d'Amibes dysentériques tout court.

Afin d'instaurer le traitement approprié, il est nécessaire de pouvoir préciser l'espèce amibienne observée d'où nécessité d'un laboratoire compétent. Or la plupart du temps, qui dit « laboratoire compétent » dit laboratoire donnant un résultat positif. En effet, une série d'examens négatifs pouvant dépasser 12 examens, disent certains auteurs, ne permet de conclure qu'à l'absence *probable*

d'Amibes et ne peut pas être définitive... Soit... mais, par contre un seul examen positif est trop facilement accepté et sans appel ! Nous pensons, au contraire, que si les examens sont multipliés dans des laboratoires différents, on finira toujours par en trouver un qui répondra : positif.

Si l'on médite l'ensemble des idées couramment émises dans certaines publications et si l'on essaie de les relier entre elles on finit logiquement, à la lecture d'idées vraiment contradictoires, par se demander à quoi peut bien servir un examen coprologique fait par un laboratoire compétent et, même, si un examen quel qu'il soit peut être de quelque utilité, si de toutes façons il faut en arriver à conclure et à agir comme si le malade était porteur d'Amibes et comme si toutes les Amibes devaient être considérées comme pathogènes.

Enfin, pour terminer sur un plan qui pourrait paraître plus scientifique, rapportons des déductions pour le moins inattendues, dérivant sans aucun doute des mêmes erreurs de raisonnement : A propos d'une série très importante de cas de dysenterie amibienne ayant atteint 97 sujets sur 400, dont plusieurs décès, dans un camp d'internés civils allemands de l'Allier, en 1944, le rapporteur de ces faits signale la présence d'Amibes hématophages chez la plupart des malades et écrit ceci : « Je signale qu'au cours de notre enquête nous avons trouvé des Amibes dysentériques dans un petit ruisseau traversant le camp. Le pH de l'eau était de 6,7, la teneur en *coli* de 11.000 par litre, la température au moment du prélèvement était de 14°... »

L'auteur dit *Amibes dysentériques*, il ne parle naturellement pas de trophozoïtes, puisqu'il s'agit, non seulement d'eau à basse température, mais d'eau ordinaire et non d'eau physiologique... C'est un abus de langage pour parler des kystes, formes de résistance et de propagation de l'espèce... éventuellement présents et véhiculés par les eaux et d'ailleurs difficiles dans la pratique à mettre en évidence. Il n'en est absolument rien et voici la phrase « fatale » terminant le paragraphe précédent et constituant, une fois de plus, tout le secret : « Les examens microscopiques avaient été effectués un quart d'heure, environ, après le prélèvement. »

Nous pourrions citer, ainsi, quantité d'autres exemples voisins et dérivant tous de cette même généralisation abusive et de cette même confusion.

Pratiquement et très résumé, voici ce que nous préconisons :

1° *Selles muco-sanglantes* :

— Recherche de trophozoïtes formes *histolytica* et hématophages sur préparations entre lame et lamelle, sans autre artifice.

— S'il n'y a aucun trophozoïte hématophage et si les caractères morphologiques et biologiques classiques étudiés à frais ne permettent pas de porter un diagnostic certain, même avec imprégnation de lugol, on fera une hématoxyline ferrique rapide qui permettra de voir les caractères nucléaires typiques et spécifiques des différentes Amibes, en particulier la répartition de la chromatine et la position du caryosome.

— Culture.

2° Selles diarrhéiques et fécales :

— Examen à frais et au lugol sur des selles non provoquées.

— Recherche des kystes : nombre des noyaux, mensuration, chromidium.

— Concentration.

— Culture sur milieux appropriés pour trophozoïtes et pour enkystement. En ce qui nous concerne, nous faisons ces cultures systématiquement mais, dans le cas des laboratoires d'analyses médicales courantes, on peut ne les pratiquer que lorsque les examens précédents ont été négatifs. Qu'il y ait des trophozoïtes seuls ou des kystes mûrs, la multiplication permettra déjà après 24 heures de savoir s'il y a des Amibes, sans préjuger, d'ailleurs, de leur espèce ou des espèces en cause. C'est un très bon procédé d'enrichissement par multiplication. La coloration achèvera le diagnostic si les caractères biologiques eux-mêmes ne l'ont pas permis.

— Coloration des formes végétatives à l'hématoxyline et étude différentielle des caractères morphologiques et, en particulier, du noyau. Mais, pour faire une coloration, il faut des selles riches, s'il n'y a que quelques Amibes, par-ci par-là, les difficultés seront très grandes. La culture offre, dans ce cas, un incontestable avantage, en assurant la multiplication.

— Examens en série, à frais et en liquide conservateur mais sur des selles consécutives afin d'éliminer les phases négatives. Encore pouvons-nous dire, contrairement à beaucoup d'auteurs, que la proportion des cas où un examen entièrement négatif se révèle positif par la suite est relativement très faible (en dehors de tout traitement naturellement ou très loin d'un traitement).

— Réactivation enfin, constituant, à notre avis, un pis-aller, mais que l'on peut pratiquer en dernier recours pour voir si l'irritation provoquera une multiplication des Amibes qui pourrait être exceptionnellement rare et qu'aucun des examens précédents n'aurait permis de déceler.

Disons, en matière de *conclusion*, que nous avons voulu, mais trop brièvement, montrer comment certaines notions très bien définies

ont subi une évolution inconsidérée. Mais c'est en fait un examen complet de toutes les notions traitant des Amibes parasites, en général, et des Amibes dysentériques en particulier, qu'il faudrait reprendre pour en faire comparaison et une critique serrées, depuis l'origine.

Loin de nous l'idée de prétendre qu'il n'existe pas de Traités complets et bien faits où toutes les données essentielles sont mentionnées, mais le nombre des publications et des études de toutes sortes est tellement considérable aujourd'hui que des auteurs de très bonne foi, non prévenus et voulant introduire quelques considérations biologiques dans un travail d'un autre ordre, se trouvent, faute d'une orientation dirigée vers ces questions, devant l'impossibilité de faire une étude critique préalable, un tri et de dégager ce qui est la vérité de tout le fatras des arguments, des hypothèses ou des erreurs émises et qui sont reprises en les aggravant souvent. On en arrive ainsi dans telle ou telle note à voir des noms éminents figurer au même titre ou s'opposer à ceux d'auteurs émettant des idées sans aucun fondement ou allant à l'encontre des faits les mieux établis. C'est pourquoi nous pensons qu'il conviendra de faire la critique serrée et complète dont nous parlions plus haut.

Institut Pasteur, Service de Parasitologie.

**SUR LE COMPORTEMENT D'ENTAMÆBA DYSENTERIÆ
ET D'E. INVADENS EN PRÉSENCE DE TEMPÉRATURES
DE — 79° C (NEIGE CARBONIQUE)
ET DE — 180° C (AZOTE LIQUIDE)**

Par VINCENZO MOLINARI (*)

Reprenant les travaux de plusieurs auteurs et, en particulier ceux de FULTON et SMITH nous avons entrepris une série d'expériences dans le but d'étudier les variations possibles de la résistance des trophozoïtes d'*Entamœba dysenteriae* et d'*E. invadens* (amibe dysentérique du serpent) aux températures du congélateur (— 20° C), de la neige carbonique (— 79° C), et de l'azote liquide (— 180° C), en présence d'une quantité fixe (5 o/o) de glycérol stérile.

Les techniques employées, au cours de cette expérience, sont différentes, au moins en partie, de celles employées par d'autres chercheurs, elles n'infirmant donc pas les résultats trouvés par d'autres.

Dans l'étude de la résistance au froid des amibes pathogènes,

(*) Séance du 13 juin 1956.

nous avons modifié les techniques connues, en tenant compte des résultats positifs obtenus par nous-mêmes avec d'autres protozoaires pathogènes, tels que les Trypanosomes et les Plasmodies.

C'est pourquoi, sans vouloir infirmer les conclusions apportées par d'autres, nos résultats nous obligent à certaines considérations. Nous avons, en effet, pu noter au cours d'expériences qui seront rapportées dans une note ultérieure, la survie des divers hématozoaires lorsque ces parasites sont congelés à des basses températures puis décongelés. Mais même en tenant compte des différences considérables, tant de structure que de culture, qui séparent trypanosomes et amibes, il nous semble remarquable que tandis qu'un organisme répond, le plus souvent, positivement lors d'une congélation de longue durée (1 heure à -180°C pour certaines trypanosomes et plasmodies), les entamibes ne répondent pas positivement.

Ces résultats négatifs peuvent, évidemment, être imputés à des différences techniques mais il faut alors admettre que ces différences ne jouent exclusivement que pour les Amibes. Ces résultats négatifs peuvent, aussi, se relier aux différences dans le matériel amibien utilisé, les Amibes prékystiques et les kystes pouvant présenter une sensibilité au froid différente de celle des trophozoïtes jeunes ou adultes en raison des différences de structure et de richesse en eau de ces rhizopodes.

Nous avons rapporté, dans une note récente, le résultat négatif obtenu en soumettant les cultures d'*E. dysenteriae* et d'*E. invadens* sur milieu normal (type Dobell-Brumpt) aux basses températures de la neige carbonique et de l'azote liquide. Nous avons étudié en partant du travail de FULTON et SMITH, les variations possibles des cultures (phase liquide du milieu Dobell-Brumpt) lorsqu'elles contiennent 5 o/o de glycérol stérile. Ce pourcentage de l'alcool trivalent a été choisi car il résulte des expériences de FULTON et SMITH qu'il est la dose optimum nécessaire à la protection des amibes, aux basses températures. D'autres pourcentages (10 o/o et 15 o/o) de cet alcool ont été essayés par FULTON et SMITH qui ont obtenu de moins bons résultats avec ceux-ci. Ces auteurs ont conservé vivants les trophozoïtes d'*Entamoeba dysenteriae* à la température de la neige carbonique en présence de 5. o/o de glycérol stérile; ils ont obtenu ce résultat seulement en utilisant du glycérol. Ils signalent comme résultat maximum, dans des conditions normales, la conservation d'une culture d'*E. dysenteriae* à -15°C (WEINMAN et McALLISTER, 1947).

Nous avons rapporté, dans une note précédente, que nous avons conservé des cultures d'*E. dysenteriae* et d'*E. invadens* sur milieu normal (Dobell-Brumpt) pendant 2 heures, à -20°C . D'autre part,

on sait la possibilité de conserver par le froid les spermatozoïdes de taureaux (POLGE, SMITH et PARKS, 1949 ; SMITH et POLGE, 1950), des hématies des mammifères et des tissus endocriniens en présence de glycérol. Cependant ces auteurs n'ont jamais pu vérifier la résistance d'*E. dysenteriae* au froid lorsqu'il n'y a pas de glycérol dans le milieu de culture.

PAUTRIZEL (1952) a réussi à conserver, vivants, des rhizopodes dans des cultures d'*E. invadens* placées dans des effilures de pipettes Pasteur et soumises à la température de l'air liquide (— 191°C).

Il convient, maintenant, d'examiner ce que les auteurs précités ont écrit au sujet de la rapidité de congélation et de décongélation des protozoaires. En fait, c'est la méthode de congélation lente qui aurait donné les résultats les meilleurs avec les tissus des mammifères et les spermatozoïdes et qui permettrait la survie des amibes, en présence de glycérol, lorsqu'elles sont soumises à la température de la neige carbonique. La méthode de congélation rapide considérée comme moins dangereuse pour les cellules vivantes, a donné des résultats négatifs à FULTON et SMITH. A ce sujet, les opinions de ces derniers sont différentes de celle de PAUTRIZEL qui explique la diminution du nombre des trophozoïtes d'*E. invadens* vivants contenus dans les effilures des pipettes et soumis à la température de l'air liquide par le fait que, seules, survivent les amibes placées en contact direct avec la paroi du verre, celles placées au centre de l'effilure de pipette ne pouvant survivre à cause d'une trop lente congélation.

Nos expériences de congélation rapide, avec neige carbonique et azote liquide, avec ou sans glycérol, ont donné, dans l'ensemble, des résultats négatifs avec les entamibes. Si nous avons, parfois, obtenu des résultats positifs, c'est dans des conditions qui ne nous permettent pas de poser des conclusions définitives.

MÉTHODES ET MATÉRIEL

Nous avons imaginé une nouvelle technique pour congeler et décongeler les protozoaires ; dans le but d'obtenir une congélation rapide, nous avons cherché une technique qui nous permette un contact direct entre les parasites et le moyen congélateur, en évitant l'interposition du verre. Certains auteurs pensent que la rapidité de la congélation est l'élément qui permet la conservation des protozoaires pathogènes. Nous pouvons dire que, pour les résultats que nous avons obtenus avec nos propres techniques, cette affirmation s'est trouvée parfaitement justifiée, en tout cas pour certains protozoaires. Nous rapporterons les résultats que nous avons obtenus.

nus dans ce sens dans une note ultérieure sur la résistance au froid de Plasmodies et de trypanosomes.

Pour éviter l'interposition du verre entre les cultures, ou le sang infecté et le moyen congélateur, nous avons mis au point les deux techniques suivantes :

1° Nous avons prélevé la phase liquide (milieu Dobell-Brumpt), vérifiée positive, comme à l'habitude avec une pipette Pasteur. Nous avons laissé tomber la phase liquide goutte à goutte dans l'azote liquide (-180°C) placé dans un récipient en pyrex, lui-même placé dans un autre récipient en pyrex ; entre ces deux récipients se trouve de la sciure. Ainsi la phase liquide, en venant au contact de l'azote liquide forme des petites sphères congelées qui, après avoir surnagé pendant quelque temps à la surface de l'azote liquide, tombent au fond du récipient. Ces petites sphères sont laissées pendant le temps voulu dans l'azote liquide et, dans le récipient, on ajoute au fur et à mesure de l'évaporation, de l'azote liquide, pour conserver un niveau constant. Les sphères sont, ensuite, prélevées avec une pince et mises dans un verre de montre ou dans des ampoules et entreposées à la température voulue (-15° , par exemple). Ces sphères peuvent, aussi, être directement ensemencées et mises à l'étuve.

2° Nous avons utilisé une autre technique qui consiste à plonger directement, dans l'azote liquide, une lame enveloppée dans un papier troué qui permet l'observation microscopique. On laisse cette lame dans l'azote liquide pendant 30 minutes, afin qu'elle atteigne la température du liquide, puis on la ressort rapidement de l'azote liquide à l'aide d'une pince et on la met sur le platine du microscope.

Sur la lame ainsi préparée, on laisse tomber une goutte du liquide de culture ; on observe, alors, aussitôt la formation d'une petite sphère congelée, qui, sous l'influence de l'action de la température du laboratoire (23°C) augmentée de quelques degrés par la chaleur produite par le condensateur Abbe, commence immédiatement à se décongeler. Lorsque la sphère est complètement décongelée, on observe la goutte ainsi formée. Dans ces conditions, deux fois sur onze, nous avons pu observer, dans la goutte, des trophozoïtes d'*E. invadens* et d'*E. dysenteriae* vivants et mobiles, mais il est évident que, dans ces conditions, l'action du froid ne saurait être homogène. En ce qui concerne l'utilisation de la neige carbonique, nous procédons ainsi : nous pratiquons un trou dans la masse de la neige et nous plaçons des ampoules contenant le milieu de culture en couches très minces.

Nous avons rapporté, dans un schéma (fig. 1) le temps présumé de la congélation pour un tube normal de milieu type Dobell-

Brumpt. Ce schéma est valable, aussi, pour un tube contenant 5 o/o de glycérol, car on ne remarque pas alors de variation sensible du temps de congélation.

Tubes sans glycérol				
Congélation				
	+ 25° C	- 20° C	- 79° C	- 180° C
Durée en minutes		→ 50	→ 15	→ 3

Fig. 1.

Avant chaque expérience, on a laissé, pendant 30 minutes, les tubes de cultures de *E. dysenteriae* à 37° C et les tubes d'*E. invadens* à 25° C. Cette période à l'étuve est utile car elle permet la multiplication de la flore bactérienne, ce qui semble favoriser la conservation des amibes.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Epreuve n° 1 (3-5-1956). — Repiquage avec sphères (cultures d'*E. invadens*) restées 30 minutes dans l'azote liquide et décongelées à la température du laboratoire (+ 23° C). Lecture du résultat le 5-5-1956 : négatif ; le 8-5-1956 : également négatif.

Epreuve n° 2 (3-5-1956). — Repiquage avec sphères (cultures d'*E. invadens*) restées une heure dans l'azote liquide et décongelées à + 56° C (bain-marie). Lecture du résultat le 5-5-1956 : négatif ; le 8-5-1956 : également négatif.

Epreuve n° 3 (3-5-1956) (*Témoin glycérol*). — Tube de culture (milieu de Dobell-Brumpt) qui a étéensemencé avec un prélèvement pris dans un tube qui contenait 10 cm³ de la phase liquide du milieu et qui avait une concentration de glycérol de 5 o/o. Ce tube, qui présentait des trophozoïtes d'*Entamoeba invadens* très nombreux, est resté à l'étuve à + 25° C pendant une durée de 30 minutes. Un tube témoin a étéensemencé pour étudier s'il y avait une modification du développement des cultures contenant le glycérol à 5 o/o. Lecture du tubeensemencé le 5-5-1956 : positif ; le 8-5-1956 : également positif.

Epreuve n° 4. — Contrôle effectué en examinant la sphère (culture d'*E. invadens*) formée par la phase liquide du milieu Dobell-

Brumpt riche en parasites, et resté dans l'azote liquide pendant 30 minutes. La décongélation a été effectuée à la température du laboratoire (+ 23° C, environ). Résultat négatif.

Epreuve n° 5. — Contrôle effectué en examinant la sphère (culture d'*E. invadens*) formée par la phase liquide du milieu Dobell-Brumpt restée dans l'azote liquide pendant 60 minutes. Décongélation effectuée à + 56° C (bain-marie). Résultat négatif.

Epreuve n° 6. — Ampoules contenant la phase liquide du milieu Dobell-Brumpt au 5 o/o de glycérol. Cultures d'*E. invadens* et d'*E. dysenterix*. Congélateur à — 20° C pendant 3 heures. Décongélation à + 23° C. Résultat négatif, subculture négative.

Epreuve n° 7. — Totalité du tube Dobell-Brumpt au 5 o/o de glycérol. Cultures d'*E. invadens* et d'*E. dysenterix*. Congélateur à — 20° C pendant 30 minutes. Azote liquide (— 180° C) pendant 5 minutes. Décongélation à la température du laboratoire (+ 23° C). Résultat négatif, subculture négative.

Epreuve n° 8. — Totalité du tube Dobell-Brumpt au 5 o/o de glycérol. Cultures d'*E. invadens* et d'*E. dysenterix*. Congélateur à — 20° C pendant 10 minutes. Azote liquide pendant 10 minutes. Décongélation à la température du laboratoire (+ 23° C). Résultat négatif, subculture négative.

Epreuve n° 9. — Totalité du tube Dobell-Brumpt au 5 o/o de glycérol. Cultures d'*E. invadens* et d'*E. dysenterix*. Congélateur à — 20° C pendant 30 minutes. Azote liquide pendant 10 minutes. Décongélation dans un bain-marie à + 40° C. Résultat négatif, subculture également négative.

Epreuve n° 10. — Totalité du tube Dobell-Brumpt, 5 o/o de glycérol. Cultures d'*E. invadens* et d'*E. dysenterix*. Congélateur à — 20° C pendant 2 heures. Azote liquide pendant 15 minutes. Décongélation à + 25° C. Résultat négatif, subculture négative.

Epreuve n° 11. — Totalité du tube de culture au 5 o/o de glycérol. Cultures d'*E. invadens* et d'*E. dysenterix*. Azote liquide pendant 10 minutes. Décongélation à + 25° C. Résultat négatif, subculture négative.

Epreuve n° 12. — Ampoule en verre normal contenant la phase liquide du milieu Dobell-Brumpt, 5 o/o de glycérol. Cultures d'*E. invadens* et d'*E. dysenterix*. Immersion dans l'azote liquide jusqu'à congélation apparente. Décongélation par passages rapides à la flamme du bec Bunsen. Résultat négatif, subculture négative.

Epreuve n° 13. — Effilures capillaires de pipettes Pasteur contenant la phase liquide du milieu de Dobell-Brumpt, 5 o/o de glycérol. Azote liquide pendant 5 minutes. Décongélation dans un bain-marie à + 55° C. Décongélation à la température du laboratoire (+ 23° C). Résultat négatif, subculture également négative.

EPREUVES COMPLÉMENTAIRES

Nous avons fait les mêmes expériences avec la neige carbonique mais en utilisant des ampoules en verre très mince ; les temps de conservation et de décongélation employés pour la neige carbonique ont été les mêmes que ceux de l'azote liquide.

Chaque expérience a été aussi exécutée avec des liquides de culture qui ne contenaient pas de glycérol.

Nous relaterons, maintenant, les conditions d'expérience dans lesquelles nous avons observé la survivance des trophozoïtes d'*E. dysenteriae* et d'*E. invadens*, en faisant toujours la réserve de la non-homogénéité de l'action du froid et de la possibilité d'une congélation atypique dans certaines fractions du système.

Lorsque nous avons utilisé la goutte de la phase liquide du milieu de culture, goutte congelée par le contact de la lame restée pendant une demi-heure dans l'azote liquide et décongelée par la température du laboratoire, nous avons pu constater, deux fois sur onze, la présence de trophozoïtes vivants et mobiles d'*E. dysenteriae* et d'*E. invadens*. En outre, une préparation normale entre lame et lamelle plongée dans l'azote liquide cinq fois pendant quelques secondes a montré des trophozoïtes vivants à la décongélation du film, à la température du laboratoire augmentée par celle de la lampe du microscope. De même, dans une effilure de pipette Pasteur, plongée dans l'azote liquide pendant quelques secondes puis dans un bain-marie à $+ 56^{\circ}$ C, nous avons vu des trophozoïtes vivants mais des réserves sont à faire sur la totalité de la congélation du système.

COMMENTAIRES

Dans notre travail, nous avons tenté le maximum de combinaisons possibles entre des séries de températures de congélation et de décongélation. Nous avons dit, au début de cette note que nous ne pouvions pas parler de positivité vraie et contrôlée dans les trois expériences à résultats positifs que nous avons relatées plus haut, c'est-à-dire dans celles relatives à la congélation du liquide par la lame congelée et dans celles concernant le séjour très rapide d'une effilure de pipette Pasteur suivie de la décongélation à $+ 56^{\circ}$ C, ainsi que dans celles de l'immersion répétée et très rapide d'une préparation normale entre lame et lamelle.

Lorsqu'on plonge des pipettes Pasteur dans l'azote liquide, on remarque que la congélation est incomplète, on peut le contrôler en mettant la pipette contre une feuille de papier noir ; alors quand

la congélation est totale, on observe une ligne blanche continue. De même, si on dépose une goutte de culture sur une lame refroidie dans l'azote liquide, il est possible que le centre de la sphère reste à une température supérieure à celle de la périphérie. Une préparation classique de culture plongée rapidement dans l'azote liquide et rapidement retirée n'est pas nécessairement entièrement congelée, en raison de l'épaisseur de la couche liquide et de celle de l'effilure capillaire de la pipette Pasteur. L'adjonction de glycérol à 5 o/o ne modifie pas les résultats ci-dessus.

Des expériences analogues à celles précitées pratiquées sur des trypanosomes et des plasmodies, nous ont donné des résultats différents, comme nous l'exposerons dans une autre communication.

CONCLUSIONS

En nous plaçant dans des conditions certaines d'action homogène et de durée de froids (azote liquide, carboglace) de -180°C et de -79°C sur des trophozoïtes jeunes ou adultes d'*Entamoeba dysenteriae* et d'*E. invadens*, nous n'avons pu constater la survie de ces protozoaires après l'épreuve. Dans les mêmes conditions, au contraire, nous avons confirmé la survie et la conservation de trypanosomes (*evansi*, *equinum*, *equiperdum*, *congolense*, *brucei* et de Plasmodies) (*Plasmodium berghei*). Des expériences complémentaires permettront de dire si à des stades évolutifs différents (formes prékystiques, kystes) comportant des différences structurales ou d'eau de constitution, *E. dysenteriae* et *E. invadens* sont capables de résister à des froids de -180°C et de -79°C . Les différences de structure cytoplasmique ou nucléaire entre les Plasmodies et les trypanosomes, d'une part, et les trophozoïtes des entamibes, d'autre part, peuvent expliquer dans une certaine mesure la différence des résultats observés.

Les différences structurales existant entre les différentes espèces de trypanosomes pourraient aussi expliquer les résultats inégaux de l'action du froid sur celles-ci (résistance de *T. congolense*, action léthale sur *T. cruzi*).

Institut Pasteur,
Service de Parasitologie.

BIBLIOGRAPHIE

- LAVERAN (A.) et MESNIL (F.). — Trypanosomes et trypanosomiasés. Masson, éd., 1904, 73-74.
COGGESHALL (L. T.). — Preservation of variable malaria parasites in the frozen states. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1939, 42, 499.

- MANWELL (R. D.) et EDGETT (R.). — The low temperature freezing of malaria parasites. *Am. J. trop. Med.*, 1942, 23, 123.
- MANWELL (R. D.) et EDGETT (R.). — The relative importance of certain factors in the low temperature preservation of malaria parasites. *Am. J. trop. Med.*, 1943, 23, 5, 551.
- WOLFSON (F.). — The effect of preservation by freezing upon the virulence of Plasmodium for ducks. *Am. J. Hyg.*, 1945, 42, 155.
- LEVADITI (G. C.). — Possibilité de conserver *Trypanosoma congolense* et *Plasmodium berghei* à -70° C. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 179.
- WEINMANN (D.) et McALLISTER (J.). — Prolonged storage of human pathogen protozoa with conservation of virulence : observation on the storage of helminths and leptospirae. *Am. J. Hyg.*, 1947, 45, 102.
- BECKER (P.). — La suspension de la vie des spores, des bactéries et des moisissures desséchées dans le vide vers le zéro absolu. *C. R. Acad. Sciences*, 1950, 231, 1392.
- POLGE (C.), SMITH (A. U.) et PARKES (A. S.). — Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperature. *Nature*, London, 1949, 164, 666.
- SMITH (A. U.) et POLGE (C.). — Survival of spermatozoa at low temperature. *Nature*, London, 1950, 166, 668.
- POLGE (C.). — Functional survival of fowl spermatozoa after freezing at -79° C. *G. Vet. Rec.*, 1951, 64, 396.
- POLGE (C.) et ROWSON (L. E. A.). — Fertilizing capacity of bull spermatozoa after freezing at -79° C. *Nature*, London, 1952, 169, 626.
- MOLLISON (P. L.), SLOVITER (H. A.) et CHAPLIN (H.). — Survival transfusion red cells previously stored for long periods in the frozen state. *Lancet*, 1952, 2, 501.
- PARKINSON (A. S.) et SMITH (A. U.). — Regeneration of rat ovarian tissue grafted after exposition to low temperature. *Proc. roy. Soc. Biol.*, 1953, 140, 455.
- DESCHIENS (R.). — Influence du froid sur les formes végétatives de l'amibe dysentérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 793.
- LANDAU (G. V.). — *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1954, 44, 211-232.
- MAST (S. O.) et PROSSER (C. L.). — Effect of temperature, salts, and Hydrogen-ion concentration on rupture of the plasmagel sheet, rate of locomotion and the gel-sol ration in *Amæba proteus*. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1932, 1, 333.
- HEILBRUNN (L. V.). — The absolute viscosity of protoplasm. *J. exp. Zool.*, 1936, 44, 255.
- McCONNACHIE (A. W.). — Studies on *E. invadens* Rodhain *in vitro*, and its relationship to some other species of *Entamæba*. *Parasitology*, 1955, 45, 304.
- PAUTRIZEL (R.). — Influence des basses températures (air liquide) sur l'amibe *E. invadens*. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, 146, 89-90.
- FULTON (J. D.) et SMITH (A. U.). — Preservation of *Entamæba histolytica* à -79° C in the presence of glycerol. *Ann. trop. Med. Par.*, 1953, 47, 240.
- MOLINARI (V.). — Action du froid sur les trophozoïtes d'*Entamæba histolytica*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1955, 48, 6, 814-816.

LES DISTOMATOSES HÉPATIQUES EN FRANCE,
LEUR TRAITEMENT (*)

Par G. LAVIER et R. DESCHIENS

Les distomatoses hépatiques, maladies parasitaires dues à l'infestation des voies biliaires par des vers trématodes, les douves, s'observent en France, chez l'homme, beaucoup moins exceptionnellement qu'on ne l'a cru longtemps. G. LAVIER a fait, en 1950, une mise au point de ce problème nosologique (1).

Les deux douves, d'ailleurs cosmopolites, qui suscitent la maladie, dans nos provinces métropolitaines, sont la grande douve *Fasciola hepatica* (LINNÉ, 1758), très fréquente chez le mouton, moins commune chez les bovidés, et, beaucoup plus rarement la petite douve *Dicrocoelium dendritum* (RUDOLPHI, 1818) parasite des ruminants.

La distomatose hépatique autochtone est observée chaque année en France, particulièrement en été et en automne, sous la forme de bouffées épidémiques surtout familiales ou atteignant de petites collectivités et ayant, habituellement, pour origine la consommation, souvent au cours d'un repas pris en commun, de cresson cru récolté dans des cressonnières contaminées (cressonnières sauvages).

Les provinces françaises où la distomatose sévit plus particulièrement, se situent presque toujours au sud de la Loire ; le Lyonnais et les Dombes, le Massif Central et le Sud-Ouest sont les régions où la maladie est signalée avec le plus de fréquence.

La présentation de ce rapport, à l'occasion de la Session de Clermont-Ferrand des « Journées Médicales de France et de l'Union française », apparaît donc comme opportune et géographiquement bien située.

La grande douve *F. hepatica* a été observée, en France, chez le mouton, dès 1379, par JEHAN DE BRIE, Intendant des bergeries de Charles V ; les mollusques qui lui servent d'hôtes intermédiaires appartiennent au genre *Limnæa*. Les limnées, mollusques d'eau douce, comprennent de par le monde de nombreuses espèces dont 21 permettent l'évolution du ver. En France, quatre de celles-ci existent : *Limnæa truncatula*, *L. stagnalis*, *L. palustris* et *L. peregra* ; c'est la première surtout, petite espèce répandue partout, vivant dans les collections d'eau minimes, préférant la vase à l'eau courante, qui assume le rôle principal. Les moutons dont les déjections contien-

(*) Rapport présenté par la Société de Pathologie exotique aux Journées Médicales de France (Clermont-Ferrand, 1956).

nent les œufs de grande douve souillent l'eau ; un embryon sort de l'œuf après une quinzaine de jours, pénètre dans le mollusque et donne toute une série de formes larvaires ; cette évolution qui dure, suivant la saison, 5 à 14 semaines, aboutit à la sortie de larves nommées cercaires, véritables petits distomes pourvus d'une queue avec laquelle ils nagent quelques heures jusqu'à ce qu'ils entrent en contact avec un support : plante aquatique ou herbe submergée ; la queue disparaît alors, la larve s'enkyste ; c'est cette cercaire enkystée et elle seule qui constitue la forme infectante. La paroi kystique, relativement très épaisse, la protège efficacement contre les agents extérieurs, en particulier froid et dessiccation. Le végétal qui sert de support peut être quelconque : on conçoit avec quelle facilité les herbivores seront infectés. Pour l'homme, c'est par le cresson, le seul végétal aquatique faisant partie de son alimentation et généralement consommé cru, tel quel ou assaisonné d'une vinaigrette bien incapable de tuer les kystes. Il convient, ici, de préciser une chose : le cresson de culture, étant donné ses conditions de production, ne présente aucun danger. Mais, par contre, le cresson sauvage doit *toujours* être tenu pour suspect. A Paris où n'arrive que du cresson de culture (10.000 tonnes, environ, de consommation annuelle), tous les cas de distomatose observés proviennent d'ailleurs.

Lorsque le kyste infestant est ingéré, les sucs digestifs dissolvent sa paroi ; le petit distome s'échappe et s'enfonce dans la muqueuse du duodénum ou du jéjunum et il gagne le foie, surtout par voie transpéritonéale, perforant alors la capsule de Glisson pour y pénétrer, et également par voie sanguine portale.

De toute façon, le petit distome gagne la lumière des voies biliaires en forant son chemin dans le parenchyme et en perforant l'épithélium biliaire.

L'ingestion de foie cru de mouton ou de chèvre, infesté et contenant des formes très jeunes du parasite pourrait, selon certains auteurs (STRONG, 1944), réaliser une contamination, probablement par migration cholédocienne, des jeunes douves ingérées, vers le foie du nouvel hôte ; si cette éventualité est réalisable, elle ne peut être, évidemment, qu'exceptionnelle.

On conçoit que, pour peu qu'il y ait un certain nombre de vers, le traumatisme réalisé par leur cheminement qui peut durer plusieurs semaines ait une expression clinique particulièrement intense qui signalera le début de la maladie par un état toxi-infectieux (d'ALLAINES, LAVIER et GANDILLE, 1942) ou un syndrome pseudo-typhique (ROUBIER, MORENAS et LAVABRE, 1937). Installées dans les voies biliaires, les douves y deviennent adultes, manifestant leur présence par l'apparition d'œufs (de 3 à 4 mois après l'infestation). Elles constituent alors un facteur d'inflammation chronique pour la

muqueuse biliaire, qui va subir une transformation, et un obstacle pour l'écoulement du liquide ; la stase, ainsi produite, favorisera les infections secondaires ; la distomatose constitue, en outre, un facteur de lithiase. Comme la grande douve peut persister longtemps (au moins 13 années), on aura donc après l'expression aiguë du début une phase chronique simulant singulièrement la lithiase et dont le long déroulement, parfois presque latent, sera entrecoupé d'épisodes subaigus, aigus ou, même, suraigus.

Les petites épidémies de distomatoses à grande douve sont toujours localisées et en connexion avec des épizooties ou les endozooties de même nature qui sévissent sur les bestiaux ou sur les troupeaux (ovins, bovins). DAULOUEDE (1954) (2) a bien noté, pour le pays basque, que les animaux vivant dans les régions encaissées (vallées, bas-fonds, « barthes ») et s'abreuvant dans les ruisseaux, les mares, les fossés et les rigoles, sont généralement plus atteints que les animaux vivant sur les hauteurs ou dans les pâturages traités par la chaux ou par le sulfate d'ammoniaque. Les populations humaines de ces territoires sont corrélativement plus exposées.

L'incident épidémiologique générateur de la distomatose humaine est pratiquement toujours un repas de cresson sauvage, cependant la manipulation de cresson (cas de l'épicière de BROUET, MARCHE et LEPRAT, 1951) ou la consommation d'eau de fontaine infestée (cas de SEDALLIAN, MARAL et PERRIN, 1949) peuvent conduire à l'ingestion de cercaires enkystées et être à l'origine d'une contamination. Les bouffées épidémiques, d'aspect pour ainsi dire standardisées, sont relativement fréquentes, surtout en été et en automne. Certains de leurs caractères ont été bien étudiés par C. GARIN (3) ; les plus récentes (1942 à 1955) (*) situent bien, géographiquement, dans l'ensemble, au sud de la Loire, la répartition de la distomatose en France, ainsi que le fait ressortir la revue sommaire ci-après qui ne comporte que les travaux publiés.

D'ALLAINES, LAVIER et GANDRILLE, en 1942 (5) ont relaté une petite épidémie chez trois femmes infestées, dans une pension de famille, à La Baule (Loire-Inférieure) ; LAVIER a, d'autre part, observé 4 cas sévères contractés dans le Bourbonnais et comprenant plusieurs formes cliniques d'éosinophilie fébrile.

GRIFFITHS, VAURS, PERROT et MAZEN (6), en 1943, dans le Puy-de-Dôme, ici même, à Clermont-Ferrand, ont décrit une épidémie familiale. Dans la région *roannaise*, deux épidémies furent observées, l'une par BOUYSET, JOINAUX et PHILIPPE (7) en 1943, l'autre par MORENAS, FUMOUX et VACHERON, en 1944.

(*) Pour la documentation antérieure à 1939, consulter BURGI (4) et GARIN (*loc. cit.*).

En Beaujolais, SEDALLIAN, MARAL et PERRIN (8), en 1949, observèrent une épidémie familiale dont l'une des particularités fut d'avoir frappé des femmes et des enfants consommant une eau de fontaine à cresson sauvage, alors que les hommes, francs buveurs de vin, demeurèrent indemnes.

AYMÈS et CAILLOL font état, en 1949, d'une épidémie familiale de distomatose à *F. hepatica* observée dans les Bouches-du-Rhône (Comité médical des Bouches-du-Rhône, 1949).

BROUET, MARCHE et LEPRAT (9), en 1951, décelèrent plusieurs cas de distomatose hépatique, chez les membres d'une même famille parisienne ayant passé des vacances d'été en Aveyron (*).

Entre 1953 et 1954, les médecins et les services sanitaires des Basses-Pyrénées et du Pays basque ont révélé l'existence d'un foyer relativement actif de distomatose à *F. hepatica*, aux environs de Bayonne; ses aspects épidémiologiques et cliniques ont été bien étudiés par nos confrères basquais : MERCIER des ROCHETTES, LHOSMOT, LESCA et SOUCHARD (10); LESCA et PENAUD (11); LEMOINE et GABARRA (12). Le versant médico-vétérinaire et épizootique de l'incident a été considéré par notre collègue DAULOUEDE, Directeur de l'abattoir de Bayonne (*loc. cit.*).

Un épidémie familiale de distomatose ayant atteint six personnes et révélatrice d'un foyer actif de contamination, a été dépistée, en 1955, aux environs de Pau, par ARIS, DESCHIENS, DUIZABO, FLYE SAINTE MARIE, LAPEYRE et SAUCHET (13).

Signalons, enfin, que de petits foyers existent en Haute-Garonne et que IZARD, MAZIÈRES et PONS (14) ont, autrefois, signalé 12 cas d'hépatite subaigus, dans la région toulousaine, qui se rattachaient sûrement à la distomatose.

Cet exposé montre, nettement, que la grande majorité des épidémies de distomatose signalées en France intéresse les régions situées au sud de la Loire et, singulièrement, le Massif Central, la Région Lyonnaise, les Dombes, les Landes, l'Aveyron, le Béarn, le Pays basque et la Haute-Garonne. Si les régions situées au nord de la Loire sont exceptionnellement signalées comme étant affectées par la maladie, on doit admettre que certains foyers, probablement sporadiques, peuvent s'y développer fortuitement.

La petite douve *D. dendriticum* est, surtout, un parasite des voies biliaires du mouton qui semble n'infester l'homme qu'exceptionnellement. Son cycle évolutif comporte, comme hôte intermédiaire, un mollusque terrestre qui est un escargot du genre *Zebrina* (*Z. dedrita*),

(*) En outre, FRIESS a fait, à la séance de mars 1946 de la Société Médicale des Hôpitaux d'Alger, une communication sur une épidémie familiale de distomatose hépatique.

les cercaires sont rejetées par paquets (pseudo-kystes) dans le milieu extérieur, avec les sécrétions muqueuses de l'escargot ; ces pseudo-kystes sont déposés à la surface humide des végétaux ; ingérés par des fourmis (*Formica fusca*, *F. rufibarbus*), les cercaires se transforment chez l'insecte en métacercaires infectieuses. L'herbivore s'infecte en avalant des fourmis avec l'herbe (13 bis). Cette circonstance épidémiologique explique l'extrême rareté de l'infestation humaine qui ne s'acquiert que par la consommation éventuelle de crudités ou de fruits tombés et envahis par des fourmis.

Cent cas, environ, de distomatose hépatique humaine à *D. dendriticum* sont relevés dans la littérature médicale. En France, 5 cas, seulement, semblent avoir été identifiés, un par GALAVIELLE et BOUSQUET, en 1923, un par SIGALAS et PIROT, en 1924, deux par DESCHIENS et LAMY en 1948 et 1950, un par SIGUIER en 1952 (*). On doit considérer que l'infection humaine par la petite douve est tout à fait exceptionnelle.

Cette revue sommaire mais récente de la dispersion géographique des épidémies de distomatose signalées en France pendant les dix dernières années, montre que la maladie demeure active et qu'elle pose des problèmes diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques qui doivent retenir l'attention des Médecins.

SYMPTOMATOLOGIE

Première phase d'invasion hépatique.

Le début se fait, quinze jours environ après le repas infestant, par des troubles peu caractéristiques : lourdeur au creux épigastrique, avec, parfois, crises douloureuses plus nettes, sans relation avec les repas, asthénie rapidement progressive, signe très précoce et qui va durer longtemps ; le foie devient douloureux non seulement à la pression mais spontanément avec, par moment, des irradiations vers l'épaule droite. La fièvre apparaît bientôt, s'installant par clochers vespéraux dont l'amplitude augmente quotidiennement jusqu'à prendre une allure d'hecticité ; elle est accompagnée d'accélération du pouls et de crises sudorales dont l'abondance, comparable à celle de la mélitococcie sait attirer l'attention. Un amaigrissement progressif s'observe ; il y a, parfois, des myalgies (à la nuque surtout) ou des douleurs rhumatoïdes polyarticulaires.

A cette période, l'aspect du malade est typiquement celui d'un

(*) Une réserve est à faire, celle de la présence possible d'œufs de douves, en transit, résultant de la consommation alimentaire de foies douvés.

infecté, amaigri, asthénique, à peau sèche et blafarde, parfois légèrement subictérique, à foie douloureux, hypertrophié, présentant, à l'examen radiologique, une élévation nette de l'hémi-diaphragme droit, parfois même, un épanchement pleural droit ; il existe, souvent, une toux d'irritation sèche et pénible. La rate s'est montrée quelquefois augmentée de volume mais ce n'est pas la règle ; dans certains cas, on a noté une ascite légère, dans d'autres une adénite cervicale ou axillaire. L'examen systématique ne révèle rien de bien typique, sauf celui du sang, qui donne *toujours*, alors, une hyperleucocytose très nette (de 13.000 à 35.000 leucocytes et plus) portant presque exclusivement sur les *éosinophiles* qui atteignent des taux de 59 à 80 0/0 et au-delà. Cette constatation déterminant, en général, une recherche de parasites et, tout particulièrement, un examen des selles, il est bon d'insister sur le fait que celui-ci restera alors *toujours négatif*, en ce qui concerne les œufs de douve, puisque celles-ci ne sont pas encore adultes.

Il va sans dire que l'intensité et la richesse de la symptomatologie, à ce moment, dépendront du nombre de parasites ingérés : avec une infestation forte, on peut avoir, ainsi, des états extrêmement alarmants à allure de septicémie, ou d'abcès sous-phréniques ; ou des états pseudo-typhoïdiques ; à l'opposé, il peut y avoir des infections légères se traduisant par un tableau banal et épisodique d'embarras gastrique avec légère poussée fébrile.

La durée de cette phase d'invasion dépend, en effet, également, de l'intensité de l'infection. Si l'état fébrile est court, quand celle-ci est faible, il peut, par contre, persister pendant 3 à 4 mois dans les cas sévères. Après quoi, les oscillations thermiques s'amortissent progressivement ; l'état général s'améliore, les douleurs s'atténuent et, même, peuvent disparaître ; le malade reprend du poids, mais lentement et il accuse toujours une asthénie considérable qui constitue alors son principal souci. Bien que se sentant très amélioré, il a la sensation nette qu'il n'est pas guéri. Le sang, à ce moment, révèle encore une hyperleucocytose mais bien plus modérée qu'auparavant ; elle est toujours constituée surtout par les *éosinophiles* mais les taux de ceux-ci sont en décroissance.

Deuxième phase : les parasites sont dans les voies biliaires.

Le malade est entré, ainsi, insensiblement dans la deuxième phase de la maladie. Les vers sont, alors, dans les voies biliaires ; devenus adultes, leurs œufs pourront être reconnus, leur présence alors ne se révélera que par deux actions bien différentes : la première est une action toxique ; c'est elle qui va continuer à produire cette asthénie qui, nous le répétons, est la principale plainte du malade ;

elle se révèle, aussi, par une anémie constante mais légère (rarement moins de 4 millions de globules rouges) ; le taux des leucocytes est revenu à la normale, celui des éosinophiles a baissé et continue insensiblement à baisser avec le temps, mais sans jamais retomber à la normale (5 à 6 0/0, après 10 ans d'infestation). Des migraines, des poussées d'urticaire allant, parfois, jusqu'à la maladie de Quincke traduisent la sensibilisation aux substances toxiques vermineuses, l'anorexie persiste, en général, avec une sensation de lourdeur au creux épigastrique. La deuxième modalité de l'action de présence se manifeste du côté des voies biliaires : coliques hépatiques non différenciables de celles produites par la migration d'un calcul et cela d'autant plus que la présence des vers est aussi un facteur de lithiasie vraie.

Des crises d'occlusion peuvent être ainsi déterminées et l'infection, à peu près constante en ce cas, des voies biliaires, pourra alors déterminer des phénomènes septiques.

En fait, à cette période, les malades sont des pseudo-lithiasiques et bien des fois le diagnostic étiologique réel n'a été fait qu'à l'intervention chirurgicale.

Mais il peut y avoir, parfois, une latence très grande et l'infestation ne sera révélée que fortuitement à l'occasion d'un examen coprologique fait pour toute autre cause.

La durée de l'infestation chez l'homme, peut être fort longue. BURGI a vu un cas datant de 3 années ; LAVIER en a vu trois datant de 10 ans.

FORMES CLINIQUES

Diverses formes cliniques ont été séparées (MORENAS, GARIN, M. LOEPER).

Nous pensons que le meilleur classement conduit à distinguer les formes suivantes, en tenant compte du facteur chronologique fort important et de la modalité clinique :

1° *Formes d'invasion hépatique* (ce sont sensiblement les formes générales de M. LOEPER) ; suivant leur intensité, elles prennent les aspects suivants :

- a) éosinophilie fébrile.
- b) hépatite éosinophilique.
- c) forme pseudo-typhoïdique (GARIN, MORENAS).
- d) forme pseudo-septicémique.

2° *Formes du parasitisme biliaire* :

- a) forme pseudolithiasique (GARIN).
- b) forme angiocholitique (GARIN).
- c) forme entérocolitique (M. LOEPER).

DIAGNOSTIC

Nous n'insisterons pas sur le diagnostic différentiel qui est facile à déduire du tableau des formes cliniques précédent, mais sur le diagnostic positif.

Celui-ci sera fait sur la mise en évidence des œufs. Cependant :

1^o les œufs n'apparaissent pas avant la fin du troisième ou le début du quatrième mois ;

2^o l'alimentation (foie de mouton douvé) peut apporter des œufs en transit, d'où cause possible d'erreur. On l'évitera en faisant porter la recherche non sur les selles mais sur le liquide de tubage duodénal, matériel bien plus favorable que les selles à l'examen microscopique.

Avant l'apparition des œufs (4^e mois), c'est l'examen hématologique qui donne la présomption la plus forte.

Une hépatite fébrile, un état toxi-infectieux, une fièvre avec une forte hyperéosinophilie offrent un caractère tout à fait insolite (l'infection fébrile réduit expérimentalement l'hyperéosinophilie) qui n'est réalisée que dans la distomatose à grande douve et dans la bilharziose à *Schistosoma mansoni* ; l'argument géographique interviendra pour la discrimination entre ces deux parasitoses.

La cuti-réaction et, surtout, l'intradermo-réaction à l'antigène distomien (antigènes lyophilisés de l'Institut Pasteur, en particulier) se montrent *pratiquement spécifiques* : il en est de même de la réaction de déviation du complément appliquée avec les mêmes antigènes suivant la technique de CALMETTE et MASSOL ou suivant la technique de KOLMER. Les réactions peuvent devenir positives chez les malades atteints de distomatose bien avant le troisième mois, elles précèdent donc l'apparition des œufs dans les selles et permettent de faire un diagnostic relativement précoce de la maladie. Elles sont d'autant plus précieuses au diagnostic pratique que la distomatose hépatique est beaucoup plus facile à guérir à la phase d'invasion qu'à la période d'état.

PRONOSTIC

Le pronostic de la distomatose due à la grande douve n'est pas mauvais, en ce sens que la mortalité est faible. Cependant, l'infection peut durer longtemps, entraînant un état d'asthénie prolongée, avec épisodes douloureux intermittents.

En outre, il y a toujours à craindre la possibilité d'un épisode aigu : angiocholécystite purulente ou occlusion des voies biliaires mettant la vie en danger si l'on n'intervient pas chirurgicalement.

Dans bien des cas où l'infestation a été faible, les quelques vers installés dans les voies biliaires seront éliminés progressivement et la guérison surviendra spontanément en un temps plus ou moins long.

Il est assez délicat d'évaluer si la guérison est entière ou non : en effet, à la fin de l'infection, les œufs deviennent très rares, si bien qu'un examen négatif ne permet pas, à lui seul, d'affirmer l'extinction ; il faudra donc multiplier leur recherche, ainsi que les examens de sang ; l'éosinophilie, en effet, s'abaisse progressivement et, peut-être, est-elle encore supérieure à la normale après que le dernier parasite a disparu. La persistance de réactions immunologiques positives peut être indicative.

Le pronostic est d'autant meilleur que le traitement par le chlorhydrate d'émétine est fait précocement, la guérison, sous l'influence de cette médication, à la période d'invasion, est la règle. La guérison spontanée dans les cas de pauci-infestation est possible mais il est prudent de ne pas compter sur elle.

TRAITEMENT

Le traitement spécifique de la distomatose à *F. hepatica* reste encore à trouver. Cependant, dans la *période d'hépatite du début de la maladie*, la médication qui s'impose en raison de son efficacité est le chlorhydrate d'émétine introduit dans la thérapeutique de la distomatose par KOURI, en 1935. La posologie adoptée doit être forte : 4 à 8 cg. quotidiens, en injections intra-musculaires, pendant 8 à 10 jours consécutifs (une ou deux séries avec repos intercalaire) sont recommandables. Le traitement amène rapidement la sédation des douleurs, la chute de la fièvre et l'amélioration de l'état général ; la récession de l'hyperéosinophilie se fait plus lentement, et, dans les cas de guérison, ce qui est la règle, lorsque le traitement intervient avant le troisième mois, elle se résout en trois semaines à un mois.

Lorsque les vers sont installés dans les voies biliaires et que les œufs sont apparus dans les selles, c'est-à-dire après le troisième mois, l'activité du chlorhydrate d'émétine est beaucoup plus faible. On doit alors multiplier patiemment les séries d'injections pour tenter d'obtenir un résultat favorable qui, d'ailleurs, n'est pas assuré.

L'extraît éthéré de Fougère mâle qui, à fortes doses, se montre efficace dans la distomatose des ruminants (RAILLET, MOUSSU et HENRY, 1911), n'a donné, chez l'homme, que des résultats inégaux (GUIART, SENEVET, GIORDANO et GELLI, GOUTELEN et AUDOIN),

il est vrai que la posologie utilisable, chez celui-ci, ne peut être comparée à celle que tolèrent les animaux.

Le tétrachlorure de carbone a été employé par KOURI et par MEERSMANN (2 cures de 5 jours, chacune, de 1 cm³ par jour) mais les doses thérapeutiques sont voisines de la dose toxique.

Le thymol a été conseillé, il est d'activité douteuse.

Les antimoniaux (émétique, stibosan, fouadine, anthiomaline, glucantime) connaissent des succès et des échecs, le N. méthyl-glucamine (glucantime) dérivé pentavalent de l'antimoine, dont la tolérance est variable, semble offrir en injections intramusculaires, une certaine activité, il a donné à certains auteurs et, en particulier, à SEDALLIAN, MARAL et PERRIN (*loc. cit.*), à BLANCHARD, COUDERT et BUFFARD (1948) (15) des résultats favorables. La posologie, chez l'adulte, est de 0 g. 10 par kilogramme de poids et par jour, pratiquement 3 ampoules de 5 cm³ (dosées à 1 g. 50), soit 4 g. 50 par jour, pendant 10 à 15 jours : une à deux séries avec repos médicamenteux intercalaire. Cependant, la médication doit être appliquée prudemment, BROUET, MARCHE et LEPRAT, 1951 (*loc. cit.*) ont signalé des intolérances qui ont imposé la cessation prématurée de la cure.

Les arsenicaux, en particulier le Novarsénobenzol et le dérivé acétylé de l'acide oxyaminophenylarsinique (Stovarsol), ont été préconisés [SENEVET (1928), COUTELEN (1931), HECKENROTH et ADVIER (1931)], ils réduisent, en tout cas, le nombre des œufs.

Parmi les colorants, le *violet de gentiane*, en injections intra-veineuses (solution à 1 0/0), suivant la méthode de FAUST (1^{re} dose de 20 cm³ suivie d'une 2^e dose de 30 cm³, trois jours après) a été appliqué par COSTA MAUDRY, à Porto-Rico. Le *rouge de Magdala* en solution à 1 0/0 a été utilisé par LIVIÈRE (1934), en injections intraveineuses.

Les sels d'étain (oxyde stanneux, hydroxyde d'étain, chlorure stanneux) qui se montrent actifs dans la bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni*, autre infestation à trématode (DESCHIENS, 1951) (16), (MAUZE et ARNAUD, 1954) (17), (BELLON, 1955) (18) sont en cours d'application dans le traitement de la distomatose hépatique humaine, sans que des conclusions valables puissent encore être posées.

Les cholagogues (calomel, boldo, sel de seignette, tartrate double de potasse et de soude) et de drainage continu par sonde duodénale ont une action auxiliaire favorable (GAIDE et LÉGER, RAILLIET, MOUSSU et HENRY, G. LAVIER).

L'anémie doit être combattue et l'état général remonté.

PROPHYLAXIE

La prophylaxie se résume dans la recommandation d'éviter la consommation de cresson sauvage ou de tout cresson dont l'origine est suspecte. Tout cresson qui n'est pas du cresson de culture est un cresson dangereux qui ne devra être livré à la consommation. Nous rappelons que, sauf fait nouveau, la cressiculture n'existe actuellement que dans l'Ile-de-France.

Il apparaît comme souhaitable que des arrêtés, réglementant la production et la vente du cresson, soient pris et appliqués.

RÉSUMÉ

Les distomatoses hépatiques à *Fasciola hepatica* s'observent, en France, beaucoup moins exceptionnellement qu'on ne l'a cru longtemps.

Les provinces françaises où la maladie sévit plus particulièrement se situent presque toujours au sud de la Loire (Dombes, Lyonnais, Massif Central, Sud-Ouest). La distomatose se manifeste par petites épidémies familiales ou atteignant des collectivités restreintes, l'incident générateur est pratiquement toujours un repas de cresson sauvage infecté par des cercaires de douves : de 1942 à 1955, les relations de huit épidémies familiales de distomatoses ont été publiées en France, bien d'autres ne l'ont pas été. L'épidémiologie de la distomatose hépatique à *F. hepatica* est sommairement rappelée.

La symptomatologie, à la période d'invasion, dans les infestations importantes, emprunte la marque d'un état infectieux (septicémie, état typhoïdique), avec hyperéosinophilie sanguine insolite, ou d'un abcès sous-phénique. A la période d'état (parasites dans les voies biliaires), l'asthénie et les signes pseudo-lithiasiques sont la règle.

Le diagnostic se fonde, à la période d'invasion, sur une forte hyperéosinophilie sanguine (jusqu'à 80 0/0) sur les réactions immunologiques à l'antigène distomien (intradermo-réaction, réaction de fixation du complément) et à la période d'état (3^e ou 4^e mois) sur la mise en évidence des œufs dans le liquide duodénal ou dans les selles.

Le traitement spécifique reste encore à trouver, mais la médication qui s'impose en raison de son efficacité est le chlorhydrate d'émétine à la dose de 4 à 8 cg. par jour, en injections intra-musculaires pendant 8 à 10 jours consécutifs et par séries.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAVIER (G.). — Distomatoses hépatiques. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1950, article n° 7029.
2. DAULOUEDE (P.). — Note sur la distomatose des ruminants dans le Pays basque. *Bull. Soc. méd. Pays basque*, 2^e trimestre 1954, 7, 76.
3. GARIN (CH.). — La distomatose hépatique à *Fasciola hepatica* chez l'homme. *Lyon médical*, 1939, 163, 317-322.
4. BURGI (K.). — Un cas de distomatose hépatique (*Fasciola hepatica*). Observations et clinique de cette maladie. *Mitteil. Grenzgeb. Med. Chir.*, 1936, 44, 488.
5. ALLAINES (F. D'), LAVIER (G.) et GANDRILLE. — Une petite épidémie de distomatose hépatique à *Fasciola hepatica* diagnostiquée rétrospectivement. *Presse médicale*, 1942, n° 52, 738-739.
6. GRIFFITHS, VAURS, PERROT et MAZEN. in VAURS (R.) et BERNARD-GRIFFITHS. — Sur la distomatose humaine. *Rev. Médecine vétérinaire* (Lyon-Toulouse), juillet-août 1943.
7. BOUYSET, JOINAUX et PHILIPPE. — Epidémie familiale de distomatose à *Fasciola hepatica*. *Lyon médical*, 1943, 170, n° 43, 417-422.
8. SEDALLIAN (P.), MARAL (R.) et PERRIN (A.). — Epidémie familiale de distomatose à *Fasciola hepatica*. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôpitaux Paris*, 1949, 65, 327-333.
9. BROUET (G.), MARCHE (J.) et LEPRAT (J.). — Epidémie familiale de distomatose à *Fasciola hepatica*. Traitement par l'antimoniate de N-méthyl-glucamine. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôpitaux Paris*, 1951, 67, 33-38.
10. MERCIER DES ROCHETTES, LHOSMOT, LESCA et SOUCHARD. — Un cas de distomatose hépatique. *Bull. Soc. médicale Pays basque*, 2^e trim. 1954, 7, n° 20, 55-64.
11. LESCA (H.) et PENAUD (G.). — Un cas de distomatose à forme pseudolithiasique. *Bull. Soc. médicale Pays basque*, 2^e trim. 1954, 7, n° 20, 65-69.
12. LEMOINE (J.) et GABARRA (J.). — La forme septicémique de la distomatose hépatique. *Bull. Soc. médicale Pays basque*, 2^e trim. 1954, 7, n° 20, 70-75.
13. ARIS, DESCHIENS (R.), DUIZABO, FLYE SAINTE MARIE (E.), LAPEYRE et SAUCHET. — Le cresson, la poularde et les 6 Béarnais (Petite clinique). *Presse médicale*, 1956.
- 13 bis. VOGEL (H.) et FALCÃO (J.). — Ueber den Lebenszyklus des Lanzettegels *Dicrocoelium dendriticum* in Deutschland. *Z. f. Tropenmed. u. Parasitol.*, 1954, 5, 275.
14. IZARD, MAZIÈRES et PONS (de Toulouse). — Hépatite subaiguë épidémique avec éosinophilie. *Paris médical*, 1933, 23, n° 39, 233-241.

15. BLANCHARD (H.), COUDERT (J.) et BUFFARD. — Distomatose à *Fasciola hepatica* traitée par le glucantime. *Lyon médical*, 1949, **181-182**, 358-359.
 16. DESCHIENS (R.). — Le problème sanitaire des bilharzioses dans les territoires de l'Union française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, **44**, 657-688.
 17. MAUZE (J.) et ARNAUD (G.). — L'oxyde stanneux dans le traitement de la bilharziose intestinale. (Discussions R. DESCHIENS, L. LAMY et M. L. R. MONTEL). *Bull. Soc. Path. exotique*, 1954, **47**, 77-81.
 18. BELLON (J.). — Essai de traitement de la bilharziose intestinale par l'oxyde stanneux. *Bull. Soc. Path. exotique*, 1955, **48**, 197-201.
-

SOCIÉTÉ MÉDICALE DE L'A. O. F.

RÉUNION DU LUNDI 5 MARS 1956

Communications :

MM. H. L. M. SOHIER et R. FUSTEC : *Enclouage calcanéo-astragalo-tibial.*

Les auteurs pensent réaliser ainsi une arthrodèse en bonne position de la tibio-tarsienne et de la sous-astragaliennne. Cet enclouage est réalisé au clou de Rocher (clou de 5 mm. chez l'enfant, clou de 7 mm. chez l'adulte), la longueur du clou étant de 15 à 20 cm. Un contrôle radioscopique per-opératoire permet un enclouage aisé.

Les auteurs ont réalisé cette méthode deux fois pour des cals vicieux du cou-de-pied de l'adulte, et deux fois pour des séquelles de poliomyélite. Les résultats furent bons. Les auteurs insistent sur l'intérêt de la méthode, de réalisation aisée, et permettant une reprise fonctionnelle rapide. Outre-mer, cette méthode dispense du port d'une chaussure orthopédique. Enfin, et ceci est intéressant chez l'enfant, cette arthrodèse par enclouage peut être définitive ou palliative ; ce qui permet, sans altérer la croissance du squelette, d'intervenir s'il est nécessaire, à l'âge adulte.

MM. R. LEMAIRE et M. BOURA : *Mécanisme des troubles vaso-moteurs provoqués par les extraits de Physalies.*

L'injection d'extrait de Physalie provoque, après un court temps de latence, une hypotension importante et brutale due à une vasodilatation périphérique.

MM. J. SÉNÉCAL et S. FALADE : *Le développement psycho-moteur du jeune Africain originaire du Sénégal, au cours de sa première année.*

Les tests de Gesell et de Brunet-Lézine montrent une avance du développement psycho-moteur de l'enfant africain durant la première année de la vie, probablement due à l'alimentation au sein et à l'étroitesse du contact mère-enfant.

MM. H. BEZES et J. D'ALMEIDA : *Volumineux calcul appendiculaire.*

Chez un Africain de race Toucouleur qui a présenté à deux reprises un tableau d'abcès appendiculaire, et chez qui la palpation met en évidence dans le F.I.D. une tuméfaction mobile de la dimension d'une noix, la radiographie découvre une opacité d'aspect lithiasique située en regard du bord interne du cæcum. L'intervention montre qu'il s'agit d'un volumineux calcul appendiculaire. A propos de cette observation, considérations d'ordre pathogénique, radiographique, évolutif, et revue de la littérature des vingt dernières années soulignant la rareté actuelle de cette affection.

MM. M. LARIVIÈRE et E. ABONNENC : *Premières données biologiques concernant deux espèces de Simulies observées pour la première fois dans la presqu'île du cap Vert.*

La présence de larves et de nymphes de *S. adersi* et *S. ruficorne* a été observée tout d'abord dans deux gîtes artificiels créés par l'homme à la Pépinière de Sangalcam, à 40 km. de Dakar.

Une prospection plus poussée a montré l'existence des larves de ces deux espèces dans toute la région des Niayes, dans des eaux à débit très lent.

Les femelles de *S. adersi* s'immergent pour pondre, tandis que celles de *S. ruficorne* déposent leurs œufs au ras de l'eau, sur les parois des canaux constituant les gîtes artificiels.

L'élevage au laboratoire a été tenté, mais jusqu'à présent n'a pu être obtenu que le développement de jeunes larves jusqu'au stade adulte.

La biologie des adultes demeure inconnue, les femelles seules n'ayant pu être observées qu'au moment de la ponte.

M. L. AMLON : *Rôle des infections rhinopharyngées et otomastoïdiennes dans les toxicoses et neurotoxicoses observées chez les enfants en milieu africain, à Dakar, de juin 1953 à décembre 1955.*

Il a paru intéressant et utile à l'auteur d'apporter une contribution surtout clinique s'adressant à un milieu neuf et inexploré, le milieu africain de Dakar, au vieux problème, mais combien de brûlante actualité, des toxicoses et neurotoxicoses du nourrisson et de la première enfance.

Il pouvait entreprendre efficacement cette étude, après deux années et demie d'expérience vécue grâce à sa double qualité d'otorhinolaryngologiste et d'attaché de pédiatrie de l'hôpital Aristide-Le

Dantec de Dakar qui lui permit une étroite et fructueuse collaboration avec ses collègues pédiatres.

Outre l'extrême fréquence des toxicoses chez les enfants et leur incidence élevée sur la mortalité infantile en toute période de l'année, mais en particulier au cours des grandes chaleurs d'août à décembre, l'auteur a été amené, par les données cliniques, opératoires, bactériologiques, thérapeutiques et autopsiques, à conclure, par ailleurs, que l'infection focale à siège rhinopharyngé et otomastoïdien est, de loin, le facteur déterminant le plus important des toxicoses ou neurotoxicoses en milieu africain à Dakar.

Discussion. — M. SÉNÉCAL.

RÉUNION DU JEUDI 26 AVRIL 1956

placée sous la présidence de M. le Professeur DEBRÉ,

Membre de l'Académie de Médecine,

Président du Conseil d'Administration du Centre International de l'Enfance.

1. *Présentation de malades :*

MM. R. LETAC, et H. BEZES : *Fractures par enfoncement du cotyle traitées par le procédé de l'écarte-cuisses autostatique.*

Dans trois observations de fractures par enfoncement du cotyle avec déplacement intrapelvien de la tête, les auteurs ont eu l'occasion d'appliquer le procédé de l'écarte-cuisses autostatique, recommandé récemment par P. DAUTRY. Dans un cas, l'écarte-cuisses employé seul a servi, à la fois de moyen de réduction et de moyen de contention. Dans les deux autres cas, la réduction a été obtenue par les procédés classiques et l'écarte-cuisses n'a servi qu'à la maintenir. Présentation de leurs deux premiers malades montrant l'excellente qualité du résultat fonctionnel obtenu, en raison de l'absence de raideur et d'atrophie musculaire que permet la mobilisation immédiate, autorisée par l'appareil.

2. *Communications :*

MM. M. PAYET, G. PILLE, P. PENE, R. CAMAIN, P. LEDRENN, et Y. LE DUC : *Confrontations cliniques, biologiques et histologiques au cours des affections rénales ou à retentissement rénal.*

Les auteurs exposent les résultats de confrontations cliniques, biologiques et histologiques étudiées par ponctions de rein au cours

de 21 cas de néphropathies et de maladies générales pouvant retenir sur le fonctionnement rénal. Quand les altérations rénales sont globales et majeures, comme dans la plupart des cas étudiés, les résultats de la ponction de rein sont en correspondance avec ceux de l'exploration fonctionnelle. Dans les maladies générales à retentissement rénal ou au tout début des néphrites et des néphroses, la ponction de rein est en avance sur l'exploration fonctionnelle et montre des lésions plus étendues que ne laissait prévoir cette dernière.

Les constatations faites au cours des examens histologiques apportent un élément caractéristique que celui des explorations fonctionnelles, en ce qui concerne le potentiel évolutif des lésions, ceci permettant d'utiles renseignements pronostiques.

MM. A. RAOULT, G. THIERY, J. THOMAS, L. PERRELLON, et G. PERRIN : *Contribution à l'étude des parotidoses nutritionnelles en A.O.F.*

Les auteurs, après une revue historique et bibliographique du problème, exposent les critères du diagnostic et présentent le résultat d'enquêtes portant sur 5.000 enfants de diverses régions de l'A.O.F.

Les examens cliniques ont été complétés, dans une série d'observations, par des sialographies et un examen histochimique sur biopsie. Ils concluent que :

1° La parotidose nutritionnelle en A.O.F. s'inscrit dans un syndrome polycarentiel où domine le déficit en protides animaux de la ration et s'associe fréquemment à une fibrose hépatique avancée.

2° Observée surtout chez le grand enfant, elle fait suite à la phase du kwashiorkor de l'époque du sevrage.

3° Elle correspond à un stade d'hypoactivité fonctionnelle de l'acinus et à un épuisement nucléo-ergastoplasmique.

4° Le régime hyperazoté la réduit habituellement.

Importante bibliographie.

M. P. CARRICABURU : *Le pseudo-astigmatisme chorectopique.*

Après une étude théorique et pratique du phénomène dans le cas des lentilles, on montre que l'ectopie de la pupille provoque une vision tout à fait semblable à celle d'un œil astigmat. Étude expérimentale de ce pseudo-astigmatisme dans le cas de pupilles de formes variées. Importance clinique.

Bibliographie.

MM. G. BOUVET, G. PERRIN, J. AHECORO, J. BORDENAVE, E. LE MINOR et A. RAOULT : *Le trachome dans les Écoles de Dakar. Fréquence. Épidémiologie. Traitement.*

Les auteurs exposent les résultats d'un dépistage systématique du trachome dans les Écoles de Dakar.

La fréquence de cette affection est plus importante qu'il ne l'avait semblé *a priori*. Elle frappe 13,5 0/0 de la population scolaire africaine, et elle n'est pas rare chez les écoliers européens.

L'épidémiologie classique est retrouvée (sable, mouches, promiscuité, infections surajoutées), mais il s'y ajoute un facteur nutritionnel propre aux pays sous-développés.

Le traitement des formes florides est assuré avec l'aide du corps enseignant par la pommade à l'auréomycine ou le chloransulfa collyre.

Il faut envisager la prophylaxie : dépistage et traitement des formes au début, amélioration des conditions d'hygiène, lutte contre la malnutrition.

M. Y. MAFART et E. GAGLI : *Note sur le tétanos à Dakar.*

Étude portant sur 241 cas de tétanos, dont 103 tétanos ombilicaux observés en un an. Après un rappel des études antérieures faites sur cette affection à Dakar, les auteurs analysent les conditions favorisant l'endémie tétanique dans la presqu'île du cap Vert. Étude des facteurs de gravité, des premiers signes cliniques. Exposé des thérapeutiques utilisées et des résultats obtenus. Mesures prophylactiques à mettre en œuvre.

RÉUNION DU LUNDI 14 MAI 1956

MM. J. SÉNÉCAL, H. DUPIN et G. SENGHOR : *Ascites chyleuses tuberculeuses.*

Apparition rapide d'une ascite chyleuse chez deux enfants atteints de tuberculose évolutive. Le premier enfant, âgé de 18 mois, présente une tuberculose pulmonaire et médiastinale, des adénopathies mésentériques, un ensemencement hépatique (nombreux follicules sur le fragment prélevé par ponction-biopsie). Le second, âgé de 3 ans, présente de volumineuses adénopathies tuberculeuses, médiastinales et périphériques.

En pays tropical, on pense toujours à une filariose devant un épanchement chyleux, mais cette étiologie ne peut être retenue chez ces malades, et l'ascite semble liée à une lésion des chylifères par des adénopathies tuberculeuses.

Le traitement par streptomycine et I.N.H. a permis la guérison.

MM. R. MAZAUD, J. RAINAUT et J. MOISSINAC : *Une cause bénigne de tumeur endocrânienne : la gomme cérébrale (deux observations).*

Deux tableaux cliniques de tumeur cérébrale par gomme syphilitique, l'une frontale confirmée par ventriculographie et artériographie cérébrale, l'autre temporale opérée après électro-encéphalographie et artériographie. Vérification anatomopathologique. Intérêt majeur de la sérologie. Action souvent rapide du traitement médical qui doit être préféré à l'intervention d'emblée.

MM. R. MAZAUD, J. LABEGORRE et J. MOISSINAC : *Étapes biologiques d'un cas mortel d'envenimation par piqûres d'abeilles.*

Les auteurs rapportent un cas mortel d'envenimation massive par piqûres d'abeilles. L'évolution se fit en quatre temps : choc initial, récupération et bronchospasme, choc secondaire, stade toxique avec hémolyse. Les trois premiers stades ont bien répondu au traitement classique. Le sérum antivipérin n'a pu prévenir l'apparition du quatrième stade. Le problème d'une exosanguino-transfusion précoce est posé.

M. J. RAINAUT : *Notice préliminaire sur les troubles mentaux au cours de la trypanosomiase humaine africaine.*

Rappel des travaux de MARTIN, en 1911. Exposé séméiologique des troubles psychiques :

1^o Période prodromique : fatigabilité, hyperémotivité, analogie avec la neurasthénie des classiques.

2^o Période de début avec deux formes, dépressive et expansive, caractérisées par modification et variabilité de l'humeur et surtout ébauche de l'affaiblissement intellectuel, irritabilité très importante.

3^o Période d'état : accentuation très rapide de l'affaiblissement intellectuel global et possibilité d'épanouissement de conceptions délirantes diverses conditionnées par la dissolution du niveau de conscience.

4^o Période terminale : impulsivité toujours possible, évolution démentielle, progressive somnolence, gâtisme, cachexie, crises épileptiques.

Diagnostic rendu difficile par l'existence de périodes de latence parasitologique et la confusion avec un syndrome paralytique syphilitique.

Intérêt considérable de la V.S. du T.I.T. de Nelson, de la fiche réticulo-endothéliale, des altérations électro-encéphalographiques, du prurit et des troubles du tonus.

Indication fréquente du traitement d'épreuve.

MM. J. SÉNÉCAL et P. COUTURIER : *Allergie post-vaccinale après B.C.G. par scarifications et par voie buccale.*

Les auteurs donnent les résultats de leur expérience après quatre années de vaccination par le B.C.G. soit par scarifications, suivant la technique mise au point par l'Institut Pasteur de Dakar, soit par voie buccale (650 mg. en six mois, ou 400 mg. à la naissance, ou deux prises de 200 mg.).

L'allergie a été mesurée par : l'intradermo-réaction à 20 unités de tuberculine, l'intradermo-réaction à l'allergène, le Trambusti et, dans certains cas, le test B.C.G.

Quelle que soit la méthode employée, le taux d'allergie obtenu la première année est satisfaisant.

Les auteurs soulignent que les conditions locales sont telles qu'il est difficile de pouvoir suivre tous les enfants pendant quatre ans, ce qui retire aux chiffres énoncés leur valeur statistique. L'allergie semble se maintenir à des taux valables.

MM. PAYET et P. PENE : *Valeur de l'hémorragie digestive dans l'abcès du foie.*

Les auteurs rapportent l'observation d'un homme de 50 ans chez lequel une hémorragie digestive entraîna la mort, tout en masquant la symptomatologie de deux abcès amibiens du foie dont l'un s'était perforé dans le péritoine.

RÉUNION DU LUNDI 18 JUIN 1956

Présentation de malade :

MM. R. LETAC et H. BEZES : *Chirurgie thoracique chez l'Africain.*

Les auteurs présentent leurs huit derniers opérés : sept exérèses pulmonaires (2 pneumonectomies, 4 lobectomies, 1 bisegmentectomie) et une commissurectomie mitrale, la première réalisée en Afrique Noire.

Communications :

MM. R. MAZAUD, G. PILLE, P. GIUDICELLI et J. MOISSINAC : *Porphyrie aiguë. Un cas infantile africain.*

Syndrome de Landry par porphyrie aiguë suivie de lourdes séquelles motrices après avoir nécessité l'usage du poumon d'acier.

Episodes viscéraux, digestifs et urinaires associés, sans toutefois de troubles psychiques. Lésions cutanées enfin, d'interprétation délicate par l'uroporphyrine III a seule été caractérisée.

Le problème nosologique ainsi soulevé est envisagé. L'intérêt de cette observation est accru par le jeune âge (10 ans) et la race (race noire-ouolof) de la malade.

MM. R. MAZAUD et P. GIUDICELLI : *Syndrome de Loëffler hémoptoïque.*

Importante hémoptysie en période prémenstruelle chez une jeune femme floride. Découverte d'un infiltrat éosinophilique fugace. Rôle de l'état humoral aggravant la fluxion allergique comme dans les hémoptysies des asthmatiques.

MM. M. HECKENROTH, E. TETE et H. RIBAUD DE GINESTE : *Considérations radio-cliniques sur divers syndromes de suppurations bronchop-ulmonaires chroniques, non tuberculeuses chez l'Africain.*

Après avoir limité le cadre de leur travail à certains syndromes : dilatations bronchiques (25 cas), abcès chroniques collectés (12 cas), abcès extensifs disséquants (3 cas), pyosclérose (4 cas), cas particuliers (8 cas), les auteurs présentent une iconographie radiologique commentée de considérations radiocliniques. Ils soulignent en particulier l'intérêt et les difficultés du diagnostic, des traitements d'épreuve et des rapports de ces suppurations avec la tuberculose.

MM. J. SENECAL, J. RAQUET et F. DARRASSE : *A propos de l'électrophorèse du lait de femme africaine.*

Mise au point d'une technique d'électrophorèse du lait de femme permettant de séparer les protéines en huit fractions dont certaines sont identifiées.

M. M. LARIVIÈRE : *Etude de l'infection expérimentale à Trypanosoma gambiense du Cricetomys gambianus (note préliminaire).*

L'inoculation au *Cricetomys gambianus* d'une souche de *Trypanosoma gambiense* directement isolée de l'homme détermine, dès le 8^e passage, une infection régulière, constamment mortelle pour l'animal.

M. P. CORREA : *L'éclampsie à la Maternité africaine de Dakar.*

Les auteurs ont observé, à la Maternité africaine de Dakar, 54 cas d'éclampsie en 2 ans 1/2 (janvier 1954-juin 1956) pour 12.684 accouchements.

Ils ont été frappés, d'une part par la prédominance très nette des femmes Peulhes (qui font, pour la plupart, des formes graves d'éclampsie), bien que ce groupe ethnique ne constitue que 15 o/o de la population africaine de Dakar; d'autre part, par l'absence de séquelles organiques ou psychiques même dans les formes graves.

Ces 54 cas ont été classés en quatre groupes selon la gravité du syndrome. Les auteurs déduisent de ces chiffres une mortalité maternelle de 9 o/o contre 21 o/o en moyenne en France et 18 o/o au Brésil. La mortalité fœtale est de 32 o/o contre 36 o/o en France et 22 o/o au Brésil.

Les auteurs concluent que si l'éclampsie est plus fréquente en Afrique chez la femme noire non urbanisée, sa gravité est cependant moindre.

MM. M. PAYET et M. ARMENGAUD : *Thrombophlébites cérébrales chez des Africaines récemment accouchées. A propos de quatre observations.*

Les auteurs ont observé chez des Africaines accouchées depuis une dizaine de jours des thrombophlébites cérébrales évoluant sous les formes suivantes : hémiplégie à bascule, hémorragie méningée, convulsions, psychose et rappellent la fréquence de tels syndromes qui sont souvent méconnus.

Le Gérant : G. MASSON

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

- Acta Leidensia.*
Acta Medica Italica di Mollatie infettive e parassitarie.
Acta Medica Philippina.
Acta Tropica.
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale.
Anais do Instituto de Medicina Tropical.
Annales de la Faculté de Médecine de Montevideo.
Annali di Medicina Navale e Tropicale.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Archives, Publications et Rapports annuels des Instituts Pasteur de: l'A. O. F., d'Algérie, du Maroc, de la Martinique, de Tananarive, de la Guadeloupe, de Saïgon, de la Guyane et du Territoire de l'Inini.
Archives de l'Institut d'Hessarek.
Archivio Italiano di Scienze Mediche e di Parassitologia.
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Medica.
Archivos do Instituto Bacteriologico Camara Pestana.
Australian Veterinary Journal.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales.
Bulletin et Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé.
Bulletin de l'Institut d'Etudes Centrafricaines.
Bulletin Médical de l'A. O. F.
Bulletins et Mémoires de l'Ecole Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar.
Bulletin des Services de l'Elevage et des Industries Animales de l'A. O. F.
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire.
Central African Journal of Medicine.
Comptes Rendus de l'Académie des Sciences Coloniales.
Constantine Médical.
Documenta de Medicina Geographica et Tropica.
Etudes de la nutrition de la F. A. O.
International Journal of Leprosy.
Indian Journal of Medical Research.
Indochine sud-est asiatique.
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia.
La Medicina Colonial.
Madagascar Médical.
Maroc Médical.
Médecine Tropicale.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.
Missao de Combate as Tripanossomias.
Office International des Epizooties.
Philippine Journal of Science.
Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase.
Review of Applied Entomology.
Revista Brasileira de Leprologia.

Revista Brasileira de Malariologia.
Revista Ecuatoriana de Entomologia y Parasitologia.
Revista Iberica de Parasitologia.
Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.
Revista del Instituto Malbran.
Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie.
Revue de Médecine Navale.
Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux.
Rivista di Malariologia.
Rivista di Parassitologia.
Salve, revue de l'Œuvre de Secours aux lépreux du Vietnam.
Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research.
The Kisato Archives of Experimental Medicine.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.
Tropical Diseases Bulletin.
Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie.
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene
